VASCULITIS

Definición y Concepto:

Se denomina vasculitis a un complejo grupo de enfermedades, que pueden afectar arterias, arteriolas, capilares, vénulas y venas, cuya patogenia es inmunológica y cuyo substractum histopatológico común es la necrosis fibrinoide asociada a la inflamación de las paredes vasculares, que provocan obstrucción y/o formación de aneurismas, responsables de la mayoría de las manifestaciones clínicas.

Estos procesos, de reciente conocimiento, se designaron al comienzo con el nombre de arteritis (pues se pensaba que sólo afectaban a las arterias) término que luego fue reemplazado por “angeítis” y “vasculitis” que se ajustan más a la realidad, ya que, como dijimos en la definición, pueden comprometer cualquier tipo de vasos sanguíneos.

Si bien no son enfermedades comunes, su presentación dista de ser excepcional y su mejor conocimiento hace que se diagnostiquen cada vez más frecuentemente.

Desde el punto de vista nosológico, las vasculitis pueden ser primarias, es decir, constituir por sí mismas toda la enfermedad, o secundarias cuando ocurren como complicación o asociación a otros procesos patológicos preexistentes o coexistentes, como veremos en detalle en la clasificación y en etiología.

Si consideramos la extensión del proceso, podemos distinguir la existencia de vasculitis localizadas, es decir que afectan vasos de un solo tejido u órgano, y vasculitis sistémicas, cuando el proceso afecta, simultánea o sucesivamente vasos de diversos órganos o regiones. La etiología puede ser conocida (aproximadamente el 50 %) o desconocida (el otro 50 %)

Historia:

Del variado y complejo grupo de las vasculitis, la primera entidad nosológica descripta y la más conocida, es la denominada Periarteritis, Panarteritis o Poliarteritis nudosa. Esta enfermedad que también se conoce con el nombre de sus descubridores, fue descripta en 1866 por Kussmaul y Maier, que la designaron “periarteritis nudosa” por los nódulos que

pueden palparse en el trayecto de las arterias superficiales afectadas. Sin embargo, creemos que es más correcto designarla como Panarteritis, pues afecta todas las capas arteriales, o Poliarteritis, pues compromete múltiples arterias de diversos territorios.

Los restantes procesos vasculíticos fueron reconocidos recién después de 1930, vale decir, en los últimos 75 años.

En 1932, Horton y Col. describieron la arteritis temporal y en 1936 Wegener comunicó los primeros casos de la vasculitis granulomatosa que hoy lleva su nombre.

En 1945, Zeek y Col. separaron de las P.A.N. (Panarteritis nudosa) los cuadros de vasculitis de pequeños vasos o leucocitoclásticas, y en 1951, Churg y Strauss describen la granulomatosis alérgica con gran componente respiratorio.

En el mismo año, Takayasu describe en el Japón la arteritis conocida como “enfermedad sin pulso” o “arteritis de Takayasu”, que afecta especialmente a mujeres jóvenes y en 1967 Kawasaki describe su Síndrome muco-cutáneo-ganglionar, que puede producir afectación de las arterias coronarias, frecuente en niños japoneses y que ya se ha constatado en todo el mundo.

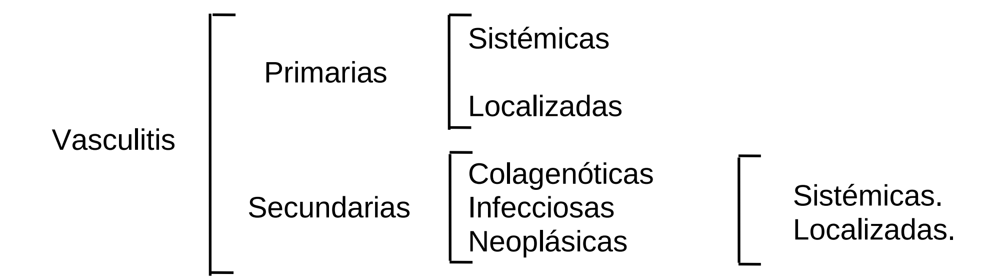
Estos son los hitos históricos fundamentales de las vasculitis primarias sistémicas, pero, por otra parte, se vienen describiendo cada vez con mayor frecuencia, lesiones vasculíticas más o menos importantes como complicación de numerosas enfermedades conocidas o por ingesta de medicamentos (vasculitis secundarias)

Clasificación de las Vasculitis.

Teniendo en cuenta que hasta el momento actual en un alto porcentaje de los casos de vasculitis primarias la etiología permanece desconocida y que su patogenia tampoco se conoce totalmente, comprenderemos porqué no existen clasificaciones etiológicas ni patogénicas de mucho valor, aunque se hayan intentado algunas.

Las clasificaciones más útiles y conocidas se basan en el calibre y tipo de vasos afectados y en las características anátomo e histopatológicas de las diversas entidades.

Las primeras clasificaciones aparecieron hacia 1956, año en que Zeek separó de las P.A.N. las vasculitis de vasos pequeños o leucocitoclásticas. Posteriormente fueron agregándose los nuevos cuadros descubiertos, y en el momento actual, después de consultar diversos trabajos, especialmente de Fauci, Alarcón Segovia, de la Escuela de Rosario (Battagliotti, Pons Estel, Barbotto) y el concenso de Chapel-Hill proponemos la clasificación siguiente, basándonos en el calivre de los vasos y la histopatología.



Capillary
Arteriole
Venule
Large to medium-sized artery
Small artery
Vein
Aorta
Cutaneous leukocytoclastic angitis
Henoch-Schönlein purpura and essential cryoglobulinemic vasculitis
Microscopic polyangitis (microscopic polyarteritis)
Wegener's granulomatosis and Churg-Strauss syndrome
Polyarteritis nodosa and Kawasaki disease
Giant cell (temporal) arteritis and Takayasu arteritis

Esquema que muestra el calibre y tipo de vasos afectados por los diversos tipos de vasculitis.

VASCULITIS PRIMARIAS SISTEMICAS

- I) Necrotizantes puras (vasos medianos y pequeños)
  - A) P.A.N. Clásica
  - B) P.A.N. asociada a H.B.V.
  - C) P.A.N. microscopica (PAM)
  - D) P.A.M. cutis
- II) Vasculitis de pequeños vasos (leucocitoclásticas)
  - A) Vasculitis por Hipersensibilidad (Zeek)
  - B) Enfermedad del suero
  - C) Síndrome de Schonlein-Henoch
  - D) Vasculitis hipocomplementémica (Mc Duffie)
  - E) Vasculitis crioglobulinémicas
- III) Vasculitis con células gigantes (grandes vasos)
  - A) Arteritis temporal
    - 1) Aislada
    - 2) Con polimialgia reumática
  - B) Arteritis de Takayasu
- IV) Vasculitis con granulomas
  - A) Vasculitis granulomatosa alérgica de Churg y Strauss
  - B) Granulomatosis de Wegener
  - C) Granulomatosis linfomatoide
- V) Miscelánea
  - A) Enfermedad de Kawasaki
  - B) Enfermedad de Behcet
  - C) Tromboangeitis obliterante (Leo Buerger)
  - D) Síndrome de Cogan.
  - E) Papulosis atrofiante maligna
  - F) Síndromes de superposición de Vasculitis
  - G) Nuevo Síndrome Vasculítico (Harley y Fauci)

- VASCULITIS PRIMARIAS LOCALIZADAS
  - I) Del Sistema Nerviosos Central
  - II) Vasculitis de la Piel
    - A) Eritema elevatum diutinum
    - B) Hipodermitis nodular subaguda migratriz
    - C) Dermatosis neutrofílica febril aguda
    - D) Granuloma facial
    - E) Fenómeno de Lucio
    - F) Lívedo reticularis con ulceraciones de verano.
  - III) Vasculitis de otros órganos
    - A) Enfermedad de Eales (retina)
    - B) Vasculitis apendicular
    - C) Vasculitis vesicular

- VASCULITIS SECUNDARIAS
  - I) Vasculitis de las Colagenósis
    - A) Vasculitis de la artritis reumatoidea
    - B) Vasculitis del L.E.S.
    - C) Vasculitis de la D.P.M. infantil
    - D) Vasculitis de la E.S.P.
    - E) Vasculitis de la E.M.T.C.
  - II) Vasculitis de las Infecciones
    - A) Vasculitis de las Virosis: de los Virus de la hepatitis B y C y del Sida (HIV)
    - B) De las endocarditis infecciosas y otras sepsis
  - III) Vasculitis asociadas a Neoplasias
    - A) Leucemias
    - B) Linfomas
    - C) Mielomas
    - D) Carcinomas
  - IV) Vasculitis inducidas por fármacos. (VIF)

Conviene señalar que en esta clasificación no se incluyen las vasculitis denominadas “de Contacto”, que se producen en el curso de diversos procesos infecciosos localizados, en los cuales los gérmenes invaden los vasos involucrados en la zona afectada y provocan su inflamación y obstrucción por trombosis.

Seguramente que esta clasificación no es definitiva, y los conocimientos etiológicos y patogénicos, que están en continuo desarrollo nos permitirán con el tiempo comprender muchos hechos oscuros y efectuar una clasificación más racional y completa, pero por ahora nos parece la más aceptable y la seguiremos para desarrollar nuestra exposición.

No obstante su imperfección, para concluir el capítulo, consignamos una clasificación patogénica de las vasculitis primarias, con el objeto de ilustrar sobre el estado actual del tema.

Clasificación Patogénica

Mecanismos Inmunológicos de hipersensibilidad:

a) tipo I: mediado por IgE.

B) tipo II: mediado por auto anticuerpos.

C) tipo III: mediado por inmunocomplejos.

D) tipo IV: mediado por linfocitos T.

Reacciones de hipersensibilidad tipo I:

Producción de IgE → degranulación de mastocitos → mediadores que producen reaciones alérgicas:

Churg-Strauss, Vasculitis Urticarial

Reacciones de hipersensibilidad tipo II:

Mecanismos autoinmunes que involucran anticuerpos contra el citoplasma del neutrófilo (ANCA) y Ac. Contra antigenos, de las células endoteliales (AECA)

Reación de hipersensibilidad tipo III:

Los Ag y complejos inmunes se depositan en la pared del vaso, fijan

complemento el cual produce vasodilatación y aumento de la permiabilidad capilar

Los PMN se adhieren al endotelio, por aumento de moléculas de adhesión 1(ELAM-1) y 1(ICAM-1) y aumentan la diapédesis.

Fagocitan inmuno complejos y liberan proteasas que producen alteraciones de la estructura del vaso.

P.A.N, CRIOGLOBULIMEMIA mixta, P. de Schöelin-Henoch, Zeek.

Reac. x hipersens. Tipo IV:

Los linfocitos liberan citoquinas (Factor inhibidor de la migración de los macrófagos) y liberan enzimas lisosomales que desarrollan reacción granulomatosa.

ARTERITIS TEMPORAL

ENFERMEDAD DE TAKAYASU

PATOGENIA GENERAL DE LAS VASCULITIS

Como todas las enfermedades sistémicas del tejido conectivo, grupo del cual forman parte, las vasculitis son de etiología desconocida en casi todas las formas primarias.

La patogenia, que procura explicar los mecanismos de inflamación y necrosis vascular, implica mecanismos inmunológicos múltiples tanto humorales como celulares, pero sin dudas que el más estudiado y mejor conocido es el de los Complejos inmunes.

Los modelos experimentales animales de la reacción de Arthus y de la Enfermedad del suero proporcionan valiosa información acerca de las condiciones en las cuales los inmunocomplejos pueden causar inflamación vascular.

La reacción de Arthus clásica se logra inmunizando activamente un animal con un antígeno (por ejemplo albúmina heteróloga) y efectuando una inyección cutánea del mismo antígeno después de unos 15 días. La lesión local se caracteriza por aumento de la permeabilidad vascular, edema e infiltración de leucocitos polimorfonucleares en las paredes de las vénulas post-capilares, seguidas de necrosis hemorrágica. El fenómeno de Arthus pasivo, consiste en inyectar el antígeno en la piel de animales inmunizados pasivamente por inyección de sueros que contienen anticuerpos para ese antígeno, y el Fenómeno de Arthus invertido se obtiene inyectando en la piel de animales que tienen un antígeno inyectado por primera vez en circulación, un suero conteniendo anticuerpos para ese antígeno. En todas estas situaciones, que producen un cuadro histopatológico similar, se encuentra por inmunoflorescencia, antígeno y anticuerpos depositados en la pared vascular, con consumo de complemento, seguramente responsable del proceso inflamatorio de la pared vascular.

En la enfermedad del suero, que se produce por inyección sistémica de un antígeno en sujetos anteriormente sensibilizados al mismo, las manifestaciones son generales y consisten en artritis, glomerulonefritis, endocarditis y vasculitis de pequeños vasos, prominentes sobre todo en territorio coronario, de características histopatológicas similares al fenómeno de Arthus, con el correspondiente depósito de Complejos inmunes y complemento en las paredes vasculares de arteriolas y vénulas.

En la inmunopatogenia de las vasculitis participan diversos elementos de variable importancia. Nos ocuparemos a continuación de aquellos mejor conocidos.

I) Naturaleza del Antígeno: los antígenos capaces de inducir vasculitis son múltiples y pueden provenir de: a) Infecciones (bacterianas, virales, parasitarias o micóticas); b) medicamentos y otras sustancias químicas; c) enfermedades del tejido conectivo; d) enfermedades tumorales y e) enfermedades inflamatorias crónicas de naturaleza incierta.

Sin embargo, a pesar de las evidencias clínicas y de laboratorio de la participación de estos antígenos, solo muy ocasionalmente se puede demostrar la presencia de un antígeno depositado en los vasos. Posiblemente ello sea debido a la intensa y rápida proteólisis que ocurre en los tejidos inflamados, debido a la liberación de abundantes proteasas por los P.M.N. destruidos.

Otra explicación posible para esta ausencia habitual de antígenos en las lesiones es que el antígeno exógeno sólo juegue un rol inductor en la cadena inflamatoria inmunoalérgica, siendo posteriormente depurados y reemplazados por anticuerpos que a su vez funcionan como antígenos, produciéndose complejos de anticuerpos-anti-anticuerpos, donde uno de ellos representa al antígeno que inició la respuesta inmune original.

II) Los Complejos Inmunes: en general podemos decir que los complejos inmunes encontrados en un órgano o tejido pueden ser: a) depositados desde la circulación sanguínea, donde ya estaban constituidos; b) formados localmente por interacción entre anticuerpos circulantes y antígenos estructurales del tejido (paredes de vasos); c) Constituidos por antígenos “atrapados” y anticuerpos circulantes, no demostrado.

Para comprender racionalmente el depósito de Complejos Inmunes (C.I.) es necesario analizar las características de los mismos y los factores que influyen en su depósito y depuración (clearence).

A) Formación de C.I.: La formación de C.I. depende de la valencia del antígeno y del anticuerpo (capacidad para formar uniones) y sus concentraciones relativas.

A mayor valencia de un antígeno, este podrá unirse a mayor cantidad de moléculas de anticuerpo y formar complejos inmunes de mayor tamaño, ocurriendo lo mismo para la valencia de los anticuerpos. Por otro lado, las concentraciones relativas de antígeno y anticuerpos son de enorme importancia en la determinación del tamaño del C.I. y van

variando según el tiempo de exposición al antígeno y cantidades del mismo y según la cantidad de anticuerpos producidos. Cuando hay exceso de antígeno, se producen C.I. pequeños, en cambio cuando el antígeno es multivalente y hay abundantes anticuerpos se producen CI muy grandes y aún redes de CI que son rápidamente removidos por el Sistema M.F. (mononuclear fagocitario) y por tanto no son de gran riesgo para producir vasculitis.

Los CI con mayor probabilidad de producir vasculitis son los oligovalentes (ya que los univalentes no activan complemento) con ligero exceso de antígeno o alrededor de la equivalencia A.A.

B) Depuración (clearance) de C.I.: la concentración de CI y la duración de su vida media en la circulación influyen también en su patogenicidad, ya que a mayor tiempo de permanencia en circulación existen más posibilidades de depósitos vasculares.

El organismo dispone de eficientes mecanismos para remover de la circulación los C.I. que tienen potencialidad de depositarse en los tejidos. Los C.I. pueden fijar complemento mediante la porción Fe de las inmunoglobulinas que lo componen, y el complemento a su vez puede fijarse a las células sanguíneas (hematíes, neutrófilos y linfocitos B) que poseen receptores para C3b, siendo transportados (el CI más el complemento) hacia bazo e hígado, donde son depurados por las células del S.M.F., las cuales poseen receptores para Fc y C3b. Por lo tanto, el hecho de porqué solo algunos pacientes desarrollan vasculitis al ser sometidos a antígenos (por ejemplo: drogas) podría ser explicado en algunos casos, por alteraciones en el mecanismo de depuración de C.I.. Otra posibilidad sería la saturación del sistema M.F. por grandes cantidades de C.I.. En cualquiera de estas situaciones, el resultado sería la persistencia prolongada de C.I. en la circulación, con el consiguiente aumento de posibilidades de depósito de los mismos en las paredes vasculares.

C) Depósito de C.I.: el depósito de C.I. en la pared vascular depende de las características del mismo y de factores propios de la pared que favorecen o impiden su desarrollo.

Un aumento de la permeabilidad vascular es un factor favorecedor importante para el depósito de C.I. Este aumento de permeabilidad se produce por acción de aminas vasoactivas derivadas de plaquetas y vasófilos gatillados por IgE. También otros factores

como la existencia de flujos turbulentos (en bifurcaciones de los vasos) fuerzas hidrostáticas en miembros inferiores, enlentecimiento de la circulación, baja temperatura y cargas eléctricas complementarias favorecen el depósito de CI en los vasos. Como las cargas eléctricas del endotelio son negativas, serán los C.I. con cargas positivas los más peligrosos.

III) Rol del Complemento (C): Los CI depositados en la pared vascular fijan C1q a través del fragmento Fc de los anticuerpos que los componen, iniciando así la activación de la cadena del complemento por la vía clásica. En el curso de esta activación se generan poderosos agentes quimicotácticos, tales como C3a y C5a, que van a atraer neutrófilos y basófilos. Estos últimos liberan histamina y 5-H.T., que aumentan la permeabilidad capilar y sintetizan también leucotrieno B_4 (L.T. B4) y factor activador de las plaquetas (P.A.F.). Además, C3a y C5a son anafilotoxinas que inducen la degranulación del mastocito, con la liberación consiguiente de aminas vasoactivas, que producen vasodilatación y aumento de permeabilidad capilar.

IV) Mecanismos de Interacción celular involucrados en las Vasculitis: El neutrófilo, en respuesta a sustancias quimiotácticas se adhiere al endotelio vascular. La adherencia de los neutrófilos al endotelio puede aumentar por una variedad de mediadores inflamatorios.

a) Mecanismos de adhesión de los neutrófilos: este mecanismo constituye la fase inicial de la diapédesis leucocitaria, y depende de la expresión de glicoproteínas específicas de adhesión de la superficie del neutrófilo (moléculas CD11/CD18) del grupo de las denominadas “integrinas”, que poseen función de receptor de superficie y de adhesión, ya sea de célula a célula o de célula a matriz extracelular. Los factores C5a, L.T. B4 y P.A.F. antes mencionados, aumentan la capacidad adhesiva del neutrófilo al endotelio.

b) Mecanismos de adhesión dependientes del endotelio: la célula endotelial aumenta su adhesividad a los neutrófilos en respuesta a algunas citoquinas como IL-1, factor de necrosis tumoral (T.N.F.) y lipopolisacáridos microbianos (L.P.S.). El proceso es tiempo dependiente, con respuesta máxima alrededor de 4 a 6 horas, y depende de síntesis de nuevas proteínas. Al menos dos moléculas de adhesión son inducidas en la superficie

endotelial en respuesta a la estimulación por citoquinas. a) La molécula de adhesión endotelio-leucocito - 1(ELAM-1) y b) la molécula de adhesión intercelular - 1(ICAM-1). La molécula ICAM-1 está presente en las células endoteliales y células epiteliales, aumenta con la estimulación por citoquinas y es el ligando de superficie celular para los leucocitos.

V) Mecanismos de lisis de los neutrófilos: Llegado el neutrófilo al lugar en el que se encuentran los elementos extraños (en estos casos CI) en una serie coordinada de pasos, puede reconocer y englobar (fagocitar) partículas, y descargar el contenido de sus gránulos en la vacuola fagocítica, generando un estallido del metabolismo oxidativo. El mecanismo de lisis de los neutrófilos es una combinación de acción de las proteasas de sus gránulos y de los radicales tóxicos de oxígeno.

Rol de los radicales libres en las vasculitis: Los neutrófilos activados por la fagocitosis de complejos inmunes, aumentan la producción de derivados del oxígeno altamente reactivos como son el anión superóxido, el radical hidróxilo y el radical peróxido. Estos derivados son naturalmente neutralizados por catalasa, superóxido dismutosa y mieloperoxidasa. Sin embargo, si la activación de los neutrófilos es muy intensa, los sistemas enzimáticos son superados y los radicales libres pueden ejercer su poder deletéreo, con alteración de los fosfolípidos de la membrana, destrucción de los ácidos nucleicos y alteración de los tejidos vecinos.

Rol de las proteasas en las vasculitis: las proteasas son liberadas hacia los tejidos cuando los neutrófilos son destruidos, pudiendo así alterar las proteínas de estructura de los vasos y el tejido conectivo vecino. En situaciones fisiológicas, las proteasas son controladas por antiproteasas como 1-antitripsina, 1-antiquimotripsina, 2-macroglobulina, etc., pero éstas son insuficientes en condiciones patológicas, pues las antiproteasas son inhibidas por los radicales libres de oxígeno, permitiendo la acción de las proteasas durante más tiempo y en mayor intensidad.

VI) Reacciones Granulomatosas y Vasculitis: Los procesos de formación de granulomas en las vasculitis se desarrollan según las clásicas características de una reacción de tipo IV de Gell y Coombs, es decir que los linfocitos sensibilizados por determinado antígeno,

responden a la presencia de éste con liberación de varios mediadores. Entre estos mediadores están las linfoquinas, incluyendo el factor inhibidor de la migración de los macrófagos que producen acumulación en el lugar de macrófagos activados. Estas células pueden liberar sus enzimas lisosomales y causar daños tisulares similares a los mediados por neutrófilos según analizamos antes. En forma alternativa, se desarrolla una reacción granulomatosa verdadera, por transformación de los monocitos en macrófagos activados y luego en células epitelioides y a veces en células gigantes multinucleadas que aparecen en algunos clásicos granulomas.

Además, la fagocitosis por parte de los macrófagos de ciertos tipos de complejos inmunes también puede causar daño tisular por liberación de enzimas lisosomales y puede ser el comienzo de una reacción granulomatosa tal como ocurre en el síndrome de Churg y Strauss (granulomatosis alérgica).

VII) Rol de los autoanticuerpos en la patogenia de las vasculitis: el descubrimiento de autoanticuerpos contra enzimas de las granulaciones de neutrófilos y contra antígenos de células endoteliales, que en principio solo se consideraron como marcadores de valor diagnóstico, después de numerosos estudios se ha demostrado que tienen acción patogénica evidente sobre el desarrollo de las lesiones vasculíticas.

A) Anticuerpos anticitoplasma de Neutrófilos (ANCA): estos anticuerpos descubiertos por Davis, se investigan actualmente por inmunofluorescencia indirecta, utilizando neutrófilos fijados en alcohol o por el método Elisa, siendo el primero más sensible y específico. Se ha descrito numerosos anticuerpos ANCA, pero de acuerdo a los últimos estudios son fundamentalmente dos los que tienen valor diagnóstico y acción patogénica demostrados. Ellos son el anticuerpo ANCA.C o ANCA-PR3, dirigido contra la proteinasa 3 de las granulaciones de los neutrófilos, que dan un patrón citoplasmático granular grosero de todo el citoplasma, y que es positivo especialmente en la granulomatosis de Wegener, y el anticuerpo ANCA-P o ANCA-MPO, dirigido contra la mieloperoxidasa de los gránulos de neutrófilos y que dan un patrón de inmunofluorescencia granular predominantemente

perinuclear, siendo positivos especialmente en las micropanarteritis. Estos anticuerpos son IGG.

Se ha podido demostrar que el grado de positividad es directamente proporcional a la severidad de la vasculitis y que aumentan o diminuyen con el grado de actividad de la enfermedad. Las formas localizadas de granulomatosis de Wegener suelen ser ANCA-C negativas.

Numerosos estudios han demostrado efectos proinflamatorios de los ANCA sobre los neutrófilos, monocitos y células endoteliales. Los efectos sobre los neutrófilos detectados en esos trabajos son: activación del neutrófilo, aumento de adhesión de los neutrófilos con las células endoteliales y con otras estructuras de la pared vascular y persistencia de neutrófilos en el foco inflamatorio. Se piensa que estos efectos son responsables del daño endotelial y tisular mediado por neutrófilos mediante una potenciación y perpetuación del proceso inflamatorio.

Algunos autores han observado también que la estimulación de los neutrófilos por los ANCA induce la síntesis de IL-8 lo que a su vez aumenta el reclutamiento de neutrófilos en el foco inflamatorio.

La interacción de los ANCA con los neutrófilos produce en estos un aumento de la actividad respiratoria, asociado a la producción de radicales libres de oxígeno y también un aumento de liberación de leucotrienos, e inclusive parecen inducir la apoptosis de neutrófilos, efectos todos proinflamatorios y necrosantes.

Las células endoteliales son la principal diana de ataque en las vasculitis de pequeños vasos, que en gran medida pueden ser mediados por neutrófilos activados por anticuerpos ANCA, como hemos visto previamente, pero se ha demostrado que estos anticuerpos pueden activar directamente las células endoteliales. Los efectos demostrados incluyen aumento de la permeabilidad endotelial, aumento de adhesividad de la célula endotelial con células sanguíneas y plaquetas e inducción de secreción de citocinas por las células endoteliales, lo cual produce mayor reclutamiento de células inflamatorias.

Los efectos de los ANCA sobre monocitos y macrófagos han sido menos estudiados, pero como contienen los antígenos diana de ANCA-C y ANCA-P, se ha visto que pueden ser activados por estos anticuerpos, lo cual contribuye seguramente a perpetuar las lesiones.

Sin embargo, y a pesar de todo lo antes expuesto, no siempre se encuentra una correlación entre la presencia de anticuerpos ANCA y la existencia de un grado paralelo de actividad vasculítico, lo cual se debería a la existencia de diversos tipos de anticuerpos originados en diversos epítopos, algunos de cuales no tendrían efectos activadores, o bien podría deberse a que estos anticuerpos, para desarrollar sus acciones in vivo necesitan de la presencia de otros elementos, como por ejemplo, de toxinas bacterianas.

B) Anticuerpos anti-célula endotelial (AECA): la demostración de la existencia de anticuerpos circulantes contra las células endoteliales vasculares parece ser el descubrimiento de un importante mecanismo en la patogenia de algunas vasculitis sistémicas.

Esta existencia de anticuerpos AECA se demostró en el 86% de vasculitis sistémicas (no en las vasculitis por hipersensibilidad). Estos autoanticuerpos son citotóxicos por ser fijadores de complemento y específicos para antígenos de superficie de las células endoteliales, y están constituidos por inmunoglobulinas IgG o IgM.

En bastantes pacientes vasculíticos, la presencia y el título de estos anticuerpos se correlacionan con el curso clínico de la enfermedad. Por otra parte se ha demostrado que los AECA, no reaccionan de manera uniforme con distintas zonas de endotelio vascular, lo cual implica que el sistema antígeno de superficie endotelial es heterogéneo, de donde resultaría explicable que las lesiones vasculares no sean uniformes ni continuas en toda la superficie endotelial en los síndromes vasculíticos.

VIII) <u>Daño vascular y linfocitos en las vasculitis</u>: El papel de la inmunidad celular directa (citotoxicidad) por linfocitos en las vasculitis está hasta el momento mal definido. Sin embargo, la presencia de linfocitos en las paredes vasculares y regiones perivasculares de biopsias de piel en diversas vasculitis sugiere su participación en la patogenia de las lesiones. Como es sabido, existen diversos mecanismos de citotoxicidad mediada por

células. Dentro de ellos, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos implica la destrucción de células "objetivo" sensibilizadas y marcadas por la acción de anticuerpos específicos, por parte de P.M.N., monocitos y linfocitos T y no T no B. Un segundo mecanismo involucra a las células destructoras naturales o linfocitos asesinos (Nutural Kiler) que tienen citotoxicidad directa contra células "objetivo". Sin embargo, ninguno de estos mecanismos está demostrado hasta el momento en las vasculitis.

IX) Efectos de las vasculitis sobre la función de los vasos: La inflamación de la pared vascular inducida por complejos inmunes, y por anticuerpos anticélulas, ocasiona ciertas alteraciones en las funciones fisiológicas de las células endoteliales y del músculo liso vascular.

Se acepta actualmente que el endotelio vascular no es solamente la capa de revestimiento que tapiza mecánicamente la cara interna de los vasos, sino que es también un extenso y activo órgano autocrino, paracrino y endocrino, capaz de sintetizar numerosas sustancias vasoactivas vasodilatadoras, vasoconstrictoras y reguladoras de la fluidez sanguínea.

Entre las sustancias vasodilatadoras debemos mencionar la prostaciclina, que se produce a partir del metabolismo del ácido araquidónico, cuyo efecto es antagónico al del tromboxano A_2 que producen las plaquetas, y el factor de relajación derivado del endotelio (E.D.R.F.) que hoy en día se sabe es óxido nítrico.

Dentro de las sustancias vasoconstrictoras producidas por el endotelio se destaca la "endotelina", compuesto químico de 21 aminoácidos, que tiene una potencia 10 veces superior a la angiotensina y su acción es de larga duración.

Entre las sustancias que modifican la fluidez sanguínea y se originan en la pared vascular, debemos mencionar la fibronectina, el heparán sulfato, la interleuquina-1 y el activador tisular del plasminógeno.

En condiciones normales, el efecto de los mediadores como catecolaminas, vasopresina, serotonina, etc., son contrarrestados por la producción de sustancias vasodilatadoras locales (prostaciclina y E.D.R.F.), pero cuando se producen injurias en la

pared de los vasos, ocurre una disminución de la producción de esas sustancias y un aumento de producción de endotelina-1, que favorecen la vasoconstricción y la agregación plaquetaria, que a su vez favorece la coagulación sanguínea. Es necesario recordar aquí que los corticoides disminuyen la inflamación y favorecen la vasodilatación, pero no inhiben la agregación plaquetaria ni la producción de tromboxano A_2 por las plaquetas, por lo cual no previenen la obstrucción vascular si no se asocian a antiagregantes plaquetarios.

Además de las alteraciones funcionales que acabamos de describir, las paredes vasculares afectadas por el proceso necrótico – inflamatorio pueden sufrir dos tipos de complicaciones orgánicas: por un lado las paredes de las arterias y arteriolas debilitadas por los procesos mencionados, pueden ceder ante la presión sanguínea y producirse aneurisma, como ocurre por ejemplo en las PAN con el consiguiente riesgo de ruptura y producción de hemorragias a veces graves y aun mortales, especialmente cuando se afectan vasos abdominales o cerebrales.

El otro tipo de lesión consiste en el engrosamiento inflamatorio de las paredes de los vasos, que producen un estrechamiento de la luz de los mismos y aun su obstrucción total cuando se altera el endotelio llevando a la trombosis. Estas lesiones son las responsables de las manifestaciones isquémicas que pueden presentar los diversos órganos y regiones involucrados en el proceso, siendo especialmente graves las que afectan arterias coronarias, cerebrales, mesentéricas y renales.

X) Conclusión: Para concluir con estas consideraciones patogénicas, podemos decir que en las vasculitis están involucrados múltiples mecanismos inmunológicos, tanto humorales como celulares y tanto generales como locales. La combinación, sinergismo o antagonismo de estos mecanismos serán los responsables de los distintos cuadros clínicos y hallazgos histopatológicos. El mejor conocimiento futuro de los mecanismos inmunológicos, especialmente de los autoanticuerpos y de las moléculas de adhesión endotelial seguramente serán de gran valor para la mejor comprensión de los diversos síndromes vasculíticos.

CONSIDERACIONES DIAGNÓSTICAS GENERALES

Teniendo en cuenta que los procedimientos paraclínicos especiales necesarios para establecer el diagnóstico seguro de vasculitis son costosos (estudios inmunológicos) o invasivos (arteriografías y biopsias) es preciso ser cauto y basar la sospecha en datos clínicos realmente sugerentes para lo cual es necesario conocer acabadamente el cuadro clínico de las diversas vasculitis. Ello resulta a veces difícil, ya que la presentación generalmente inespecífica de muchos de estos cuadros complica su identificación. Sin embargo, como guía general, sugerimos pensar en proceso vasculítico, en los siguientes cuadros clínicos:

1) Fiebre prolongada de origen desconocido;

2) Enfermedad que compromete múltiples órganos o tejidos (sistémica);

3) Síntomas que evidencien isquemia de algún órgano o tejido, especialmente en personas jóvenes;

4) Púrpura palpable, nódulos y placas de necrosis en piel;

5) Glomerulopatía evolutiva; 6) Infiltrados y/o cavidades pulmonares;

7) Mononeuritis múltiple y/o compromiso del S.N.C.

8) Hemorragias digestivas y/o perforaciones gastrointestinales.

Muchas vasculitis primarias presentan manifestaciones de órgano que con frecuencia son útiles para orientar el diagnóstico. Asi por ejemplo:

Compromiso de riñones y pulmones: frecuentes Wegener y PAM microscópica.

Compromiso rinosinusal: frecuente en el Wegener.

Compromiso obstructivo respiratorio con infiltrados pulmonares cambiantes: Churg Struss.

Compromiso digestivo y articular: Sholein – Henoch.

Compromiso cutáneo-mucoso y ganglionar: Kawasaki.

Cefalea, alteraciones oculares y mandibulares: arteritis temporal.

Ulceras bucales y escrotales: enfermedad Behcet.

Una vez considerada la posibilidad diagnóstica de vasculitis, pueden hacerse diversos estudios para confirmar el diagnóstico y averiguar su identidad y extensión. Los métodos más útiles son el laboratorio, la radiología, el Eco-Doppler, las arteriografías en sus diversas variantes, y las biopsias de piel o arterias, según los casos. Los estudios de laboratorio pueden dividirse en inespecíficos y específicos. Los primeros, como su nombre lo indica, no son de valor diagnóstico pero son útiles para evaluar estado de actividad del proceso y para seguir su evolución. Entre ellos incluimos el hemograma, la velocidad de eritrosedimentación, glucosamina, proteína C reactiva, etc., y el análisis completo de orina.

El número de leucocitos aumenta en casi todas las formas de vasculitis, siendo por tanto común encontrar leucocitosis leves a moderadas dependientes de neutrofilia. Estas leucocitosis en pacientes con vasculitis pueden deberse al proceso inflamatorio provocado por mecanismo inmunológico, a infección causal o sobreañadida o a administración de corticoides, por lo cual deberá tenerse en cuenta estas posibilidades al juzgar su valor.

La eosinofilia puede ocurrir en cualquier síndrome vasculítico, pero su presencia es más frecuente y típica en Panarteritis nudosa y en la granulomatosis alérgica de Churg y Strauss.

La velocidad de eritrosedimentación es útil en el diagnóstico y vigilancia evolutiva de varias formas de vasculitis. Siempre está elevada en el grupo de PAN, arteritis temporal y granulomatosis de Wegener y en ellas tiene valor diagnóstico y es muy útil para vigilar el grado de actividad en la evolución de estos pacientes. Así, por ejemplo, si clínicamente el proceso está en remisión aparente con el tratamiento inmunosupresor indicado, y se descartan procesos infecciosos u otros capaces de acelerar la eritrosedimentación, una cifra elevada de ésta sugiere persistencia de actividad de la vasculitis, lo cual nos obligará a ser cuidadosos si intentamos disminuir las dosis de inmunosupresores, pues habrá gran posibilidad de recaída.

En otras formas de vasculitis el comportamiento de la eritrosedimentación es variable, sin valor diagnóstico cierto.

Con referencia a proteína C reactiva y glucosamina debemos consignar que pueden estar aumentadas cuando existe actividad inflamatoria aguda (reactantes de fase aguda), siendo de escaso valor diagnóstico. Teniendo en cuenta la enorme importancia pronóstico-evolutiva y la alta incidencia de compromiso renal en las vasculitis, puede imaginarse el valor del análisis Completo de orina y de las pruebas de función renal (creatininemia, clearance de creatinina, etc.) en el estudio y seguimiento de estos pacientes.

Cuando existe este compromiso es habitual encontrar microhematuria, proteinuria y cilindruria en diversos grados y combinaciones, según la severidad de las lesiones, que cuando son muy importantes, ocasionan insuficiencia renal aguda o subaguda. La presencia de compromiso renal agrava el pronóstico de toda vasculitis, y en especial este se hace muy severo en la granulomatosis de Wegener y en las vasculitis leucocitoclásticas.

Las pruebas de laboratorio más específicas incluyen presencia en sangre de factor reumatoide, aumento de inmunoglobulinas, presencia de inmunocomplejos circulantes y crioglobulinas, de autoanticuerpos ANCA y AECA, y de la molécula de adhesión ICAM-1.

La presencia de Factor reumatoide, complejos inmunes y crioglobulinas circulantes en plasma, cuando son positivos apoyan el diagnóstico de vasculitis, pero sus niveles pueden ser normales en sujetos con vasculitis corroboradas por angiografía y biopsia.

En los síndromes vasculíticos es frecuente observar incrementos en el nivel de inmunoglobulinas séricas. El aumento policlonal de IgG puede ocurrir en pacientes con P.A.N., granulomatosis de Wegener, arteritis temporal, arteritis de Takayasu y síndrome de Behcet, en tanto que el incremento de IgA sérica es característica del síndrome de Shonlein-Henoch, granulomatosis de Wegener y síndrome de Behcet. Se han señalado incremento de los niveles de IgE en la granulomatosis alérgica de Churg y Strauss y en las P.A.N. y menos frecuentemente en la enfermedad de Kawasaki. La presencia en sangre de anticuerpos ANCA-C es al parecer bastante específica para el diagnóstico de granulomatosis de Wegener ya que son positivos en más del 95 % de los casos con enfermedad generalizada activa y en alrededor del 70 % de los casos con enfermedad activa localizada, y están dirigidos contra una serímproteasa.

En cambio, los ANCA-P, que están dirigidos contra una mieloperoxidasa, están presentes con mayor frecuencia en otras vasculitis sistémicas y en el síndrome de Goodpasture.

Lenng y col. describieron la presencia de anticuerpos contra las células endoteliales en el plasma de pacientes con enfermedad de Kawasaki en fase aguda. Posteriormente se ha descrito su presencia en un amplio espectro de enfermedades con diverso grado de afectación vascular, como L.E.S., esclerodermia, artritis reumatoidea, síndrome urémico-hemolítico, rechazo de injertos, y en especial, en diversas Vasculitis sistémicas primarias y secundarias, tales como las PAN, arteritis temporal, enfermedad de Takayasu, granulomatosis de Wegener y las asociadas a enfermedades del tejido conectivo.

Estos anticuerpos pueden producir citotoxicidad mediada por complemento y parecen ser heterogéneos, no habiéndose aún identificado los antígenos de membrana de la célula endotelial contra los que están dirigidos. En la actualidad se están estudiando la prevalencia, la especificidad, y el posible papel patogénico de estos anticuerpos en las diferentes enfermedades que aparecen.

La Radiología, especialmente las placas de tórax, son de valor en las vasculitis granulomatosas, todas las cuales se caracterizan por el casi constante compromiso pulmonar, que se pone de manifiesto por infiltrados mas o menos extensos y uni o más frecuentemente bilaterales, que en algunas formas pueden cavitarse, como ocurre por ejemplo en el Weneger, patología en la cual las lesiones predominan en las bases pulmonares.

Las radiografías de senos paranasales son útiles para poner en evidencia la invasión de los mismos por el proceso granulomatoso en el Weneger.

La Tomografía Axial Computada es útil también para descubrir lesiones pulmonares, rinosinusales y laríngeas en las vasculitis granulomatosas, en etapas más precoces que la radiología común.

La Angio Resonancia Magnética Nuclear es un nuevo método imagenológico de gran utilidad para detectar lesiones arteriales en arterias de mediano y gran calibre, debiendo

emplearse cuando se sospechan vasculitis que afectan vasos de esos tipos (Takayasu, Arteritis temporal, PAN, etc.)

El Eco-Doppler se utiliza sobre todo para evaluar flujo en grandes arterias superficiales tales como carótidas y femorales, en las cuales puede detectar signos de obstrucción parcial o total (que a veces también pueden detectarse mediante palpación y auscultación) que pueden ocurrir en ciertas vasculitis (Takayasu, tromboangeítis, etc.). Las diversas técnicas de arteriografía (común selectiva, digital por sustracción de imágenes, radioisotópica) son métodos de gran utilidad para confirmar la afectación vascular y su tipo y extensión, que en algunos casos puede ser de vital importancia, por ejemplo cuando hay compromiso coronario. Por cierto que estas técnicas se aplicarán para el estudio de las arterias de aquellas zonas sospechosas de estar involucradas en el proceso.

Para confirmar plenamente el diagnóstico de vasculitis se requiere en lo posible la demostración histopatológica y/o angiográfica. Es preferible el diagnóstico histológico, pero cuando la enfermedad afecta sólo grandes vasos (como el Takayasu) la biopsia puede ser imposible.

La biopsia debe realizarse en una zona anormal y ser de tamaño relativamente grande y realizar cortes seriados del espécimen, pues con frecuencia en las vasculitis existen "lesiones localizadas salteadas" que pueden producir resultados negativos falsos.

La lesión bipsiable tiene un tiempo adecuado: alrededor de 24 a 48 Hs. de aparecida la lesión, pués de lo contrario si se hace muy precozmente puede no haber lesiones típicas y si se hace tardíamente (más de 72 Hs) las lesiones típicas pueden modificarse.

La bipsia de piel puede realizarse mediante "punch" cuando la lesión es superficial y se sospecha que se trata de vasos pequeños, en cambio debe efectuarse con bisturí cuando se sospecha lesiones subcutáneas de vasos medianos.

Es conveniente en todos los casos obtener por lo menos dos muestras, una para tinción común (hematoxilina-eosina) y otra para inmunofluoresencia que puede aporta datos de gran valor diagnóstico.

La arteria temporal superficial constituye el sitio adecuado para tomar la biopsia cuando se sospecha arteritis temporal, puesto que, como su nombre lo indica, es el vaso más frecuentemente afectado y puede accederse a él con facilidad. Deberá elegirse el vaso que muestre más afectación (en lo posible) y se tomará unos 3 cms. de arteria que se estudiará mediante cortes seriados y en caso de resultado negativo, se efectuará biopsia contralateral.

En las P.A.N., dada la gran diversidad de órganos que pueden afectarse, debe individualizarse la estrategia conveniente. En general, es más rentable la biopsia de zonas con signos de afectación.

Teniendo en cuenta datos de extensas revisiones, algunos autores aconsejan biopsia muscular de zonas con afectación clínica y/o electromiográfica, que tiene una sensibilidad de alrededor del 70 %. Cuando existen signos abdominales (dolores, hemorragia gastrointestinal, hepatopatía, nefropatía) se debe preferir la arteriografía, que tiene una moderada sensibilidad (60 %) pero con bajo riesgo. La combinación de biopsia y angiografía proporciona una sensibilidad diagnóstica del 85 % y una especificidad del 96 %.

En la granulomatosis de Wegener, el método más rentable es la biopsia de pulmón a cielo abierto, que proporciona material diagnóstico en un alto porcentaje de casos (> 90 %) pues permite obtener suficiente cantidad de tejido para demostrar la tríada característica constituida por necrosis tisular, vasculitis y presencia de granulomas. Las biopsias de otras localizaciones tales como vías aéreas superiores, suelen ser menos seguras, pudiendo revelar lesiones inflamatorias inespecíficas en el 50 %, vasculitis en el 20 %, granulomas en otro 20 % o el dato típico con necrosis, vasculitis y granulomas solo en el 10 % de casos. La biopsia de senos paranasales aporta un porcentaje intermedio de información con respecto a las antes analizadas.

En la enfermedad de Takayasu, dada la naturaleza de los vasos afectados (aorta y grandes troncos supra-aórticos) la confirmación histológica del diagnóstico se limita a aquellos casos que requieren una intervención quirúrgica para practicar un By-Pass, y aún en esos casos, el espécimen obtenido puede mostrar cambios de fibrosis reparadora, sin

signos inflamatorios típicos. En cambio, la arteriografía constituye el método diagnóstico de elección en estos pacientes, pues permite visualizar la localización y extensión de las zonas extenosadas y la existencia de algún aneurisma sacciforme en el cayado aórtico y/o en los troncos arteriales supra-aórticos.

En las vasculitis aisladas del S.N.C., la arteriografía desempeña también un importante papel diagnóstico, pero como las alteraciones arteriográficas no son específicas (ya que pueden ser similares en otros procesos), es conveniente la confirmación histológica mediante biopsia leptomeníngea. Cabe recordar aquí que una arteriografía cerebral negativa (normal) no descarta el diagnóstico de vasculitis, pues las manifestaciones clínicas pueden presentarse antes que las alteraciones anatómicas arteriales con sus características estenosis y aneurismas. Así mismo conviene aclarar que estas imágenes no son patognomónicas, pudiendo encontrarse también en casos de aterosclerosis, L.E.S., endocarditis infecciosa, mixomas cardíacos, consumo abusivo de anfetaminas, infecciones del S.N.C. y neurofibromatosis.

Algunas vasculitis cursan con signos tan típicos que es posible hacer el diagnóstico basándose solamente en el cuadro clínico. Entre ellas podemos mencionar las vasculitis por hipersensibilidad con púrpura palpable, el síndrome de Shonlein-Henoch y la enfermedad de Behçet. A veces también, en los casos típicos, puede hacerse el diagnóstico de arteritis temporal sin recurrir a la biopsia, según veremos al referirnos a esa enfermedad.

Siendo las vasculitis sistémicas enfermedades complejas, de difícil tratamiento, evolución impredecible y pronóstico arriesgado, el grupo de reumatólogos de la Universidad de Birmingham, dirigidos por R.A. Luqmani, han creado y propuesto índices de actividad, de daño permanente y de Estado funcional que ayudan al mejor conocimiento, completan el diagnóstico haciéndolo cuantitativo, son de interés para mejorar la certeza pronóstica y la indicación de un tratamiento acorde a la severidad del cuadro y a su posibilidad de recuperación.

H) Indice de actividad en Vasculitis sistémicas (I.A.V.S.)

Este está relacionado específicamente con el grado de inflamación de los vasos, descartando la coexistencia de infección o el efecto de drogas, siendo variable según la actividad de la enfermedad. Si bien no determina pronóstico (para lo cuál se necesita determinar índice de daño permanente) es útil para tomar decisiones terapéuticas y controlar adecuadamente sus efectos.

Cuadro I: Índice de Actividad en Vasculitis Sistémicas (IAVS)

1) Manifestaciones Sistémicas	(0 – 3)	6) Cardiovasculares	(0 – 6)
2) Manifestaciones Cutáneas	(0 – 6)	7) Abdominales	(0 – 9)
3) Mucosas y ojos	(0 – 6)	8) Renales	(0 – 12)
4) Garganta, nariz y oídos	(0 – 6)	9) Sistema nervioso	(0 – 9)
5) Pulmones	(0 – 6)	Puntaje máximo = 63	

En la actualidad disponemos de marcadores serológicos de actividad en vasculitis sistémicas que tienen cierta especificidad y deben lógicamente ser interpretados dentro del contexto completo de la enfermedad. Dichos marcadores serológicos son:

Anticuerpos Anca. Antes descriptos.

Anticuerpos AECA (anticélulas endoteliales, también antes referidos)

Factor de Von Willebrand

VCAM (moléculas de adhesión endotelial)

E – Selectiva (proteína marcadora de células endoteliales activadas)

II) Indice de daño en Vasculitis Sistémicas (IDVS)

Este índice representa la suma de cicatrices dejadas por la enfermedad que no curarán aunque pueda obtenerse mejora funcional con el tratamiento.

La suma de los índices de actividad y daño constituyen el estado actual de la enfermedad, determinando la severidad del caso, y es lo que el médico puede apreciar clínicamente en la consulta.

Cuadro II: Índice de daño en Vasculitis Sistémicas (IDVS)

1) Músculo-esquelético	(0 – 2)	7) Gastrointestinal	(0 – 3)
2) Piel	(0 – 3)	8) Renal	(0 – 3)
3) Garganta, nariz, oídos	(0 – 2)	9) Ocular	(0 – 2)
4) Pulmonar	(0 – 3)	10) Neuro-psiquiátricos	(0 – 3)
5) Cardiovascular	(0 – 3)	11) Otros daños	(0 – 1)
6) Vascular periférico	(0 – 3)	Puntaje máximo = 28	

La valoración del estado del paciente debe completarse con el índice de función, que refleja la forma en que el paciente maneja la carga de la enfermedad.

Cuadro III: Índice de Función (Estado funcional) IEF

1) Función Física	5) Vitalidad
2) Función Social	6) Dolores
3) Limitación causada x enf. física	7) Percepción de estado de Salud
4) Limitación causada x enf. mental	8) Otros

Como habremos podido apreciar, la valoración de un paciente con vasculitis es una situación de gran complejidad, que requiere la evaluación de numerosas variables. De la integración del diagnóstico con los conceptos de índice de actividad, daño e impacto funcional, surge una valoración global que debe completarse con las determinaciones de laboratorio, que también son de gran utilidad, para guiar la adecuada acción terapéutica.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS GENERALES

En cada enfermedad vasculítica particular se describirán las medidas terapéuticas específicas, pero es preciso ocuparnos previamente del enfoque terapéutico general de los pacientes con vasculitis.

Para ello, recordemos que es fundamental contar con una evaluación diagnóstica completa, que en lo posible incluye el diagnóstico específico de la enfermedad, el diagnóstico de su extensión y la existencia o no de una enfermedad de base asociada. Con toda esta información estaremos en condiciones de planificar adecuadamente el tratamiento y manejo de nuestro paciente.

Ante una situación clínica determinada deberemos elegir uno de varios esquemas terapéuticos que deberemos procurar sea el más adecuado para ese paciente, intentando siempre que se pueda, atacar la causa de la enfermedad.

Dentro de los esquemas disponibles, podemos procurar la remoción del antígeno causal, corregir la patología de base o intentar la resolución del proceso vasculítico idiopático.

Remoción del antígeno causal

En las vasculitis en cuya patogenia participan los complejos inmunes, es factible detener y curar el proceso si se logra identificar y eliminar el antígeno causal. En este aspecto, debemos recordar que los antígenos más frecuentemente involucrados en estos procesos son las drogas, los gérmenes infectantes, los antígenos ambientales y los alimentos, motivo por el cuál trataremos, mediante una historia clínica completa, de descubrir en cada caso el antígeno responsable. Si la remoción del antígeno sospechoso produce una clara mejoría clínica, se establece el diagnóstico presuntivo y se trata de evitar dicho agente en el futuro.

En aquellos pacientes en los que no es posible reconocer el antígeno causal, se requiere emplear alguno de los otros esquemas terapéuticos alternativos.

Tratamiento de la enfermedad de base asociada

La vasculitis puede ser una complicación o estar asociada a numerosas enfermedades sistémicas (vasculitis secundarias) tales como enfermedades reumáticas y colagenosis, infecciones, neoplasias linforreticulares, enfermedad inflamatoria intestinal, cirrosis biliar primaria, etc. En estos casos, la vasculitis pueden ser un componente menor, sin importancia, como ocurre habitualmente en los tumores o en la enfermedad inflamatoria intestinal y aquí lo importante es el tratamiento de la enfermedad de base, pero otras veces puede adquirir gran importancia clínica y pronóstica, sobre todo cuando compromete vísceras, como ocurre por ejemplo con las vasculitis pancreáticas del L.E.S. o la vasculitis intestinal de la artritis reumatoidea, obligando entonces al tratamiento de la vasculitis en sí, además del tratamiento de la enfermedad de base.

Tratamiento dirigido contra el proceso de Vasculitis

Para tratar los procesos vasculíticos disponemos de varios métodos, que se basan en la interrupción de alguno de los pasos de la cascada de eventos patogénicos que producen la alteración inflamatoria vascular responsable de las manifestaciones clínicas. Ellos son:

1) Modulación del mecanismo inmune involucrado en las vasculitis; para lograr este efecto las drogas más efectivas sin lugar a dudas son los corticoides y los citostáticos y las Inmunoglobulinas E.V., que actúan como efectivos inmunosupresores, disminuyendo la producción de anticuerpos en general.

En realidad, los corticoides y muchísimo menos los citostáticos, tienen además una importante acción antiinflamatoria que actúa en la etapa posterior inflamatoria. El suero antilinfocítico y la ciclosporina actúan también deprimiendo la respuesta inmune.

2) Prevención del depósito de Complejos inmunes circulantes en las paredes vasculares; esto puede lograrse mediante el proceso conocido como plasmaféresis, que consiste en eliminar el plasma del paciente, que contiene los inmunocomplejos precipitables, reemplazándolo por plasma normal u otras soluciones coloides.

3) Supresión de la reacción inflamatoria provocada por el depósito de complejos inmunes y otros mecanismos inmunológicos menos conocidos, mediante medicamentos que modulan la expresión del proceso inflamatorio, entre los cuales incluimos los ya mencionados corticoides, los antiinflamatorios no esteroides (AINE) las prostaglandinas y la colchicina.

Actualmente son útiles como anti inflamatorios potentes los modernos inhibidores del FNT alfa (Rituximab, Infliximab, Adalimumab) que describiremos entre los medicamentos útiles.

4) Por último, debemos recordar que existen algunos tratamientos empíricos cuyo mecanismo terapéutico no es claro, que tienen éxito variable. Entre ellos debemos mencionar la Dapsona, el Levamisole y el Yoduro de Potasio que son útiles en algunas vasculitis.

La duración de los tratamientos depende de las características clínico-evolutivas del proceso vasculítico. En las vasculitis agudas autolimitadas se emplean tratamientos breves para suprimir o disminuir los síntomas, tal como ocurre, por ejemplo, en las vasculitis por hipersensibilidad (Zeek). Inversamente, en las vasculitis sistémicas severas como las P.A.N. o granulomatosis de Wegener, para inducir remisiones clínicas sostenidas se requieren tratamientos mucho más prolongados. Así, por ejemplo, en la actualidad los pacientes con granulomatosis de Wegener deben ser tratados por lo menos durante un año después de haber logrado la eliminación de sus manifestaciones clínicas.

El mantenimiento durante tanto tiempo del tratamiento inmunosupresor en estos pacientes es empírico y surge de las observaciones de distintos autores que demostraron que es la única forma de obtener resultados duraderos. Se ignora el motivo exacto por el cual se necesita tratamientos tan prolongados para inducir y mantener la remisión clínica. Algunas explicaciones que se mencionan son la producción de un estado de tolerancia inmune o la eliminación gradual de las subpoblaciones celulares que causan la reacción inmunológica.

Medicamentos Útiles

Nos ocuparemos a continuación de los medicamentos que se usan en el tratamiento de las vasculitis, procurando explicar sus mecanismos de acción, indicaciones y esquemas de uso.

Antiinflamatorios no esteroides (AINE): Diversos AINE son efectivos en el tratamiento de ciertos síndromes vasculíticos. Así, por ejemplo, la droga de elección en el síndrome muco-cutáneo-ganglionar (enf. de Kawasaki) es la aspirina, que también es útil en el eritema nudoso. Sin embargo, no debe usarse en el síndrome de Shonlein-Henoch, en el cuál la principal morbilidad se debe a problemas hemorrágicos, por su efecto antiagregante plaquetario que puede agravar las hemorragias. Otros AINE, como por ejemplo la Indometacina, poseen efectos limitados en la enfermedad de Behcet y el eritema nudoso, útiles para tratar las formas leves de esas afecciones.

Los AINE más modernos no parecen tener mayor utilidad en el manejo terapéutico de los pacientes vasculíticos, pero hasta ahora la experiencia es limitada.

Otras drogas con efecto antiinflamatorio que conviene comentar por su posible utilidad en estas enfermedades son las prostaglandinas y la colchicina. Las prostaglandinas tienen efecto modulador de la respuesta inflamatoria, impidiendo el aflujo de polimorfonucleares al foco de depósitos de complejos inmunes. El uso terapéutico en el hombre ha sido escaso por su precio y la dificultad de su obtención, pero fueron empleadas para tratar enfermos con tromboangeítis obliterante con resultados alentadores, requiriéndose, sin embargo, evaluaciones adicionales.

La colchicina, alcaloide de conocida utilidad en el tratamiento de la gota aguda, gracias a su acción disolvente del sistema microtubular leucocitario, se ha utilizado también para tratar algunas vasculitis.

Es útil, por ejemplo, en algunos pacientes con enfermedad de Behcet y en algunas vasculitis cutáneas crónicas, cuando se indica en forma prolongada y en dosis diarias fraccionadas, siendo especialmente activa en las formas leucocitoclásticas con predominio de polimorfonucleares en el infiltrado inflamatorio.

Corticosteroides: Los glucocorticoides, hormonas sintetizadas en la capa fasciculada de la corteza suprarrenal, son moléculas esteroides de 21 carbonos, que se forman por una serie de reacciones a partir del colesterol, hasta llegar a compuestos bioactivos como el cortisol o hidrocortisona, el más importante glucocorticoide producido en condiciones normales. Pequeñas sustituciones en el esqueleto de este corticoide natural han permitido obtener otros corticoides mucho más potentes, de acción más prolongada y con menor acción mineralocorticoide, que los hace más útiles terapéuticamente como antiinflamatorios e inmunosupresores no así en las insuficiencias suprarrenales y en las emergencias, en las que debe emplearse hidrocortisona por su acción rápida y corta. Dentro de los corticoides sintéticos podemos distinguir dos grupos: uno de acción mediana, constituido fundamentalmente por la prednisolona, prednisona y metilprednisolona, cuyo efecto dura aproximadamente 24 horas y uno de acción prolongada y más potente cuyo efecto dura más o menos 48 horas y está representado por la dexametasona y betametasona. Los más usados en terapéutica de las vasculitis son los de acción mediana. De este grupo de corticoides, la que tiene actividad directa es la prednisolona. En cambio, la prednisona, quizá la más usada, requiere beta-hidroxilación hepática para ser activa, por lo que no debe usarse en los pacientes con enfermedad hepática.

En los protocolos a días alternos también deben usarse los corticoides de vida media intermedia, pues los de vida media prolongada no permiten la reactivación del eje hipotalamo-hipofisario-adrenal.

Los corticoides ejercen su acción a nivel celular, atravesando la membrana celular y uniéndose a una proteína citoplasmática; este complejo proteico hormonal migra hacia el núcleo celular, donde se liga con las nucleoproteínas y produce la modulación de la expresión génica con relación a la regulación de los ácidos ribonucleicos mensajeros específicos. Estos son, a su vez, los encargados de codificar las proteínas responsables de las manifestaciones del efecto corticoideo. Si bien sabemos que los glucocorticoides tienen notables efectos antiinflamatorios e inmunosupresores, no se conocen bien los mecanismos por los cuales producen esos efectos. La acción antiinflamatoria la logran evidentemente por

mecanismos múltiples. El tratamiento con corticoides produce aumento de los polimorfonucleares circulantes en sangre. Este hecho resulta de dos mecanismos: por un lado, liberación acelerada de las células existentes en médula ósea y por otro, reducción del egreso de los P.M.N. de la sangre hacia los tejidos. Este último mecanismo impide la llegada de muchos P.M.N. a los focos lesionales, disminuyendo la intensidad de la respuesta inflamatoria.

La capacidad funcional de los P.M.N. y su función fagocitaria y bactericida se mantienen normales, con las dosis habituales de corticoides, que por el contrario producen monocitopenia y deprimen la quimiotaxis y la acción bactericida de los monocitos.

La acción inmunosupresora de los corticoides parece depender también de mecanismos múltiples. La administración de una dosis farmacológica de corticoides produce linfopenia y monocitopenia transitorias por redistribución de los linfocitos y monocitos fuera del torrente circulatorio. Si consideramos las subpoblaciones linfocitarias, se puede apreciar que los linfocitos T son más sensibles que los B a esta acción linfopénica. Dentro de la subpoblación de linfocitos T, aquellos que tienen receptor Fc para IgM (linfocitos TM) son muy sensibles a la redistribución determinada por los corticoides, mientras que aquellos que tienen receptores Fc para IgG (linfocitos TG) son bastante refractarios al referido efecto.

Los corticoides alteran también la capacidad funcional de los mononucleares, la respuesta a los mitógenos, la citotoxicidad celular y la producción de inmunoglobulinas. La relación entre la inmunosupresión producida por los corticoides y las acciones antes detalladas requiere definiciones adicionales para su clara comprensión.

Casi todos los síndromes vasculíticos pueden ser tratados exitosamente con corticoides, siendo los medicamentos de elección en muchos de ellos, como ocurre por ejemplo en la arteritis temporal, en las vasculitis por hipersensibilidad y en la Enfermedad del Suero. Asimismo, en bajas dosis y a largo plazo, son útiles en la arteritis de Takayasu. En el síndrome de Shonlein-Henoch los corticoides suprimen los síntomas gastrointestinales y articulares y mejoran los cutáneos, pero no parecen modificar la evolución de las lesiones renales.

Estas drogas son también sumamente útiles como coadyuvantes en el tratamiento de las P.A.N., la granulomatosis de Wegener y la granulomatosis linfomatoide, afecciones en las que son de gran importancia para la inducción inicial de inmunosupresión con citostáticos.

El efecto inmunosupresor de los corticoides es rápido en contraste con el de los citostáticos como la ciclofosfamida, que cuando se usa en dosis bajas recién se aprecia en la 2ª semana de tratamiento.

Por este motivo, en la primera semana deben indicarse dosis altas de corticoides. Una vez lograda la acción completa del citostático deben administrarse los corticoides a días alternos y luego ir disminuyendo las dosis hasta su suspensión total.

Por el contrario, en la enfermedad de Kawasaki los corticoides están contraindicados, pues de acuerdo con algunos estudios aumentan la incidencia de aneurismas coronarios.

Para poder comprender el motivo de los diversos protocolos de tratamiento es necesario conocer y tener en cuenta el denominado “efecto esteroide”, que designa el grado de actividad biológica que se obtiene con un esquema terapéutico determinado.

El grado de inmunosupresión, de acción antiinflamatoria y de supresión hipotálamo-hipofisaria, así como la frecuencia y severidad de los efectos colaterales nocivos, son paralelos a las variaciones del “efecto esteroide”, que a su vez depende del preparado que se usa, la dosis total administrada, la frecuencia de suministro y la duración del tratamiento.

Respecto al tipo de preparado, recordemos que aquellos con mayor potencia por miligramo poseen también una acción más prolongada y en consecuencia mayor “efecto esteroide” global (caso dexametasona) en tanto que el cortisol tiene efecto poco intenso y breve y la prednisolona y similares, acción de moderada intensidad y duración intermedia.

Sin dudas que el “efecto esteroide” depende de la dosis empleada siendo directamente proporcional a la misma. Menos obvia pero de igual importancia es la relación existente entre frecuencia de administración de la droga y “efecto esteroide”. Por ejemplo, el efecto esteroide de una dosis única diaria de 40 mgr. de prednisolona es mucho menor que el producido suministrando 10 mgr. de la misma droga cada 6 horas, pero mayor que el

producido por una dosis de 80 mgr. a días alternos. Como puede apreciarse, las dosis totales son iguales pero el efecto es muy variable.

La duración total del tratamiento es también una variable fundamental. Las dosis altas de corticoides se toleran bien por períodos breves, pero cuando el esquema se prolonga el riesgo de efectos colaterales nocivos aumenta y se torna inevitable. Las dosis inmunosupresoras (1 a 2 mgr/kgr/día) no suelen producir efectos nocivos durante 1 o 2 semanas, pero luego éstos aparecen si no se disminuye la cantidad diaria de droga. Es por este motivo que generalmente se emplea el protocolo con dosis altas "de ataque" por breve tiempo, con reducción rápida y luego suspensión si la evolución del proceso lo permite.

Un protocolo útil es el empleo de corticoides en dosis única y a días alternos, ya que administrados de esta forma producen efecto antiinflamatorio e inmunosupresor apropiados, con efectos colaterales mínimos de supresión hipotálamo-hipofisario-adrenal y con muy poco riesgo de infecciones. Recordemos que en este protocolo deben emplearse corticoides de vida media intermedia (no-larga) y que la dosis no debe superar los 80 mgr de prednisona o su equivalente de otros corticoides.

Otra forma de tratamiento con corticoides son los "pulsos", que consisten en dosis elevadas de metil prednisolona por vía endovenosa (orden de 1gr. diario) durante 3 a 5 días. Esta forma de tratamiento es muy útil para frenar la evolución de las glomerulonefritis rápidamente evolutivas, de la vasculitis lúpica cerebral, etc.

Agentes Citostáticos

Los citostáticos o citotóxicos se desarrollaron con el objeto de tratar las neoplasias, pero debido a la importante supresión inmunológica que producen, se emplean actualmente en diversas enfermedades inflamatorias debidas a desórdenes inmunes.

Existen varios grupos de drogas con efecto citostático, entre los cuales podemos citar los agentes alquilantes como la ciclofosfamida y el clorambacil, antimetabolitos como la azatioprina y la 6-mercaptopurina y antagonistas del ácido fólico como el metotrexato. Todos

ellos pueden usarse en el tratamiento de las vasculitis, pero sin dudas el más usado por su efectividad es la ciclofosfamida.

Ciclofosfamida: Es una mostaza nitrogenada conocida como Endoxán, que requiere, para ejercer su acción, ser transformada a un metabolito alquilante por una serie de conversiones enzimáticas en el hígado.

Los estudios farmacodinámicos con ciclofosfamida radiomarcada han permitido conocer numerosas características de la acción, metabolismo, vías de eliminación y otras propiedades de esta droga. La ciclofosfamida, después de una infusión endovenosa se distribuye con rapidez en el organismo. La vida media plasmática en los pacientes vírgenes de tratamiento previo es de 6 y ½ horas, con un pico de actividad alquilante a las 2 0 3 horas. En los sujetos que recibieron dosis previas, la vida media plasmática es menor y la actividad alquilante pico más alta. Estas observaciones sugieren que las enzimas hepáticas necesarias para la activación de la ciclofosfamida son inducibles.

La mayor parte de la ciclofosfamida se elimina por orina; el 62 % en dos días y 68 % en cuatro días. De ella, menos del 20 % se excreta sin metabolizar. En las heces y el aliento se encuentran cantidades mínimas. Por tanto, la administración de la droga deberá ajustarse cuidadosamente cuando deba emplearse en pacientes con algún grado de insuficiencia renal.

Los mecanismos por los cuales la ciclofosfamida ejerce sus efectos inmunosupresores son poco claros y al parecer múltiples. Los metabolitos activos de la droga interactúan con los ácidos nucleicos e interfieren diversos procesos celulares.

La ciclofosfamida puede producir efecto inmunosupresor sin acción antiinflamatoria manifiesta cuando se emplea en dosis bajas y a cronicidad para evitar la granulocitopenia.

La ciclofosfamida disminuye la cantidad de células mononucleares circulantes, determinando linfocito y monocitopenia. Dentro de los linfocitos, por lo menos al principio, las células B sufren un descenso más pronunciado.

Las dosis empleadas habitualmente en el tratamiento de las vasculitis alteran también la capacidad funcional de las células mononucleares, tal como puede apreciarse en la

disminución de respuesta blastogénica a algunos agentes mitógenos. Asimismo, las respuestas humorales y de hipersensibilidad retardada a antígenos nuevos están inhibidas, lo mismo que la capacidad de los linfocitos B para producir inmunoglobulinas al ser estimulados por el mitógeno Fitolaca.

Es interesante hacer notar que experimentalmente la ciclofosfamida produce inducción de tolerancia inmune específica en ratones.

En lo concerniente a sus indicaciones, la ciclofosfamida es la droga de elección en la granulomatosis de Wegener, en la granulomatosis linfomatoide y en las P.A.N. sistémicas resistentes a corticoides.

Se ha ensayado también en la enfermedad de Behcet, pero sus indicaciones no están aún bien definidas.

En las vasculitis de pequeños vasos (leucocitoclásticas) que desarrollan compromiso progresivo de un órgano vital, como ocurre con los riñones en las crioglobulinemias mixtas y en el Síndrome de Shonlein-Henoch puede ser una medicación de gran utilidad cuando los corticoides fracasan.

El esquema posológico común consiste en iniciar el tratamiento con dosis de 2 mgr/kgr/día por vía oral, que puede elevarse a dosis de 3 a 4 mgr/kgr/día por vía endovenosa durante 3 a 4 días en pacientes con cuadros críticos, pasando luego a las dosis habituales. Dosis mayores acrecientan las probabilidades de granulocitopenia y los riesgos de infección, sin mejorar mucho el efecto inmunosupresor.

En el período de inducción (primera semana) deben usarse dosis farmacológicas diarias de corticoides simultáneamente, pasando en la segunda semana a administración en días alternos.

Una vez lograda la inducción, se ajusta la dosis de ciclofosfamida teniendo en cuenta el recuento leucocitario. En general, el grado de inmunosupresión se relaciona con los leucocitos circulantes: es leve con un recuento de 5.000/mm^3, moderado con 4.000/mm^3 y sustancial con 3.000/mm^3.

La reducción de los leucocitos por debajo de esta última cifra, por administración crónica de dosis excesivas de citostáticos, produce un descenso peligroso de granulocitos sin aumentar la inmunosupresión.

El riesgo de infecciones se controla mejor con el número de granulocitos circulantes. Con un recuento de estas células superior a 1.500/mm^3 el peligro de infecciones bacterianas y oportunistas es mínimo.

El único riesgo de infección documentado en los sujetos que reciben ciclofosfamida a cronicidad en dosis bajas, sin neutropenia significativa, es al parecer la mayor incidencia de Varicela-Zoster, a veces con diseminación cutánea de la enfermedad, pero sin compromisos viscerales ni secuelas a largo plazo.

Es necesario recordar aquí que los cambios en el recuento leucocitario son tardíos en relación a las modificaciones de la dosis. La regla de oro a tener en cuenta es **"El recuento leucocitario de hoy refleja la droga suministrada la semana anterior".** Por lo tanto, si los recuentos diarios de leucocitos muestran un descenso rápido, deberemos disminuir la dosis, si es moderado mantenerla y si no se produce descenso, aumentarla. De ello se deduce la gran importancia de los recuentos leucocitarios frecuentes durante el período de inducción.

Otros hechos importantes a tener en cuenta cuando se emplea citostáticos son las modificaciones que inducen los corticoides (que se emplean simultáneamente) en la respuesta a los citostáticos. Los corticoides no parecen afectar el metabolismo de la ciclofosfamida, pero sí el efecto medido por el recuento leucocitario. Como dijimos anteriormente, los corticoides producen granulocitosis y linfopenia. Los pacientes que reciben dosis farmacológicas de corticoides son bastante refractarios al efecto leucopénico de la ciclofosfamida.

Por lo tanto, para una dosis determinada de ciclofosfamida, el recuento leucocitario es más alto en los sujetos que toman esteroides, y esto debe tenerse en cuenta después del período de inducción cuando se disminuye la dosis de corticoides, pues una dosis determinada de ciclofosfamida que produjo un descenso adecuado de leucocitos cuando el

sujeto tomaba dosis diarias de corticoides, puede producir leucopenia pronunciada cuando se pasa al régimen terapéutico de días alternos.

Por lo tanto, cada modificación en la dosis de corticoides obliga a evaluar el recuento de leucocitos para determinar si se requiere un cambio en la dosis de ciclofosfamida.

Para el empleo crónico la ciclofosfamida se indica por vía oral en una sola dosis diaria, ya que su vida media circulante prolongada y su efecto biológico aún más persistente hacen innecesarias las tomas fraccionadas, que, por otra parte, podrían incrementar el riesgo de problemas vesicales de acuerdo con algunos autores.

Actualmente ha comenzado a emplearse la terapéutica con "pulsos" de ciclofosfamida en pacientes con compromiso visceral importante en algunas vasculitis, tales como la vasculitis lúpica cerebral o la glomerulopatía rápidamente evolutiva del L.E.S. o de otras vasculitis. La dosis a inyectar es de 1 gr/m^2 de superficie corporal cada 30 días, asociada a terapéutica con corticoides.

La ciclofosfamida puede producir efectos colaterales nocivos inmediatos y alejados, que es preciso conocer para tratar de evitarlos.

El primero y quizás más importante es la supresión medular, que como ya dijimos puede evitarse mediante el control cuidadoso y frecuente del recuento leucocitario.

Con alguna frecuencia se observan complicaciones en las vías urinarias, consistentes en cistitis hemorrágica y fibrosis vesical. Estos problemas son al parecer producidos por los metabolitos activos contenidos en la orina, por lo cual es conveniente, para tratar de evitarlos, indicar hidratación abundante para obtener una diuresis de alrededor de 3 litros diarios, con lo cual se logra una baja concentración de dichos metabolitos en orina.

La fibrosis vesical, que es una complicación tardía, parece ser dependiente de la dosis total recibida, la que habitualmente es mayor en los tratamientos anti-neoplásicos.

En los pacientes retencionistas (prostáticos o con disfunción vesical de otra causa) el riesgo de cistitis es mayor, y se deberá procurar resolver el problema local antes de realizar terapéutica con ciclofosfamida.

Otras posibles complicaciones de la terapéutica citostática son las disfunciones gonadales, tales como insuficiencia ovárica y la azoospermia, que generalmente se recuperan al suspender el tratamiento.

Se desconoce el peligro exacto, pero se sabe que la carcinogénesis es otra complicación potencial alejada de la terapéutica con ciclofosfamida. Entre las neoplasias descriptas se mencionan el carcinoma de vejiga y la leucemia mieloide.

Otro efecto indeseable en pacientes con tratamientos prolongados es la caída de cabello, que vuelve a crecer a pesar de continuar el tratamiento. Otra complicación tardía y poco frecuente parece ser la fibrosis pulmonar.

Clorambucil: Es otro agente citostático de acción parecida a la ciclofosfamida, también perteneciente al grupo de las drogas alquilantes, que se utiliza como inmunosupresor. Parece ser efectivo en el tratamiento de las formas limitadas de granulomatosis de Wegener. Las complicaciones y efectos colaterales nocivos son similares a los de la ciclofosfamida, pero no causa alteraciones vesicales importantes, por lo cuál es una droga alternativa para continuar el tratamiento de aquellos pacientes que presentan cistitis hemorrágica con el tratamiento con ciclofosfamida y necesitan continuar inmunosuprimidos.

6-Mercaptopurina y Azatioprina: La azatioprina es el derivado imidazólico de la 6-mercaptopurina y ambas pertenecen a los antimetabolitos, análogos de las purinas que actúan por bloqueo de la interconversión de los nucleótidos y, en consecuencia, afectan la síntesis de ácidos nucleicos y de otros procesos bioquímicos intracelulares. Estas drogas son menos efectivas que la ciclofosfamida en el tratamiento de las vasculitis, no obstante lo cual pueden ser útiles para mantener la inmunosupresión lograda por la ciclofosfamida en pacientes que hacen reacciones nocivas severas. Dentro de los efectos secundarios de estos medicamentos debemos recordar la depresión medular y la hepatotoxicidad. La dosis de Azatioprina es de 1 a 2 mg/Kg/día oral.

Metotrexate: Es un antagonista del ácido fólico que bloquea la transferencia de carbonos necesarios para la síntesis de purinas, pirimidinas y aminoácidos, afectando por lo tanto la producción de ácidos nucleicos y proteínas. Sus efectos colaterales principales

dependen de la toxicidad hepática (fibrosis). No parece ser eficaz para tratar los síndromes vasculíticos, aunque en el momento actual se está empleando con frecuencia creciente en el tratamiento de la artritis reumatoidea y quizá podría ensayarse en las vasculitis de esa afección. Dosis 0,15 a 0,30 mg/Kg/semana (20 a 30 mg).

Ciclosporina A: es un Inmunosupresor que puede usarse en el tratamiento de la psoriasis, en enfermedad de Behcet y en artritis reumatoidea con vasculitis. Puede administrarse por vía oral o endovenosa. Se absorbe bien por intestino, distribuyéndose por todo el organismo. Su transporte sanguíneo se hace unido a proteínas en alrededor de un 50%. La droga es metabolizada por el hígado y sus metabolitos se eliminan por vías biliares.

Su acción inmunosupresora consiste en inhibición de los linfocitos T colaboradores (Helper) e indirectamente la función de los linfocitos T citotóxicos. Al ser inhibidos los LTH, disminuyen su producción de IL2, Interferón gamma y otras linfoquinas, alterando la capacidad de migración de los leucocitos.

Las dosis recomendadas de Ciclosporina A oscilan entre 2,5 – 5 mg/Kg/día por vía oral, dividida en 2 tomas.

Entre los efectos adversos debemos mencionar manifestaciones digestivas: náuseas, vómitos, epigastralgia, diarreas; Nefrotoxicidad: aumento de creatinina, disminución de clearance y microhematuria; Neurotoxicidad: temblor, parestesias, cefalea, nerviosismo, etc. Hipertensión arterial; Hepatotoxicidad: aumento de bilirrubina, transaminasas, Anemia. Puede favorecer infecciones por Herpes, Cándida, Heptein-Barr, etc. Por lo tanto cuando se trata un paciente con este medicamento, deberán tenerse en cuenta estos posibles efectos secundarios y realizar los controles clínicos y de laboratorio necesarios.

Otros medicamentos: Algunas otras drogas son útiles en determinados síndromes vasculíticos. Por ejemplo, la **Dapsona** es muy efectiva para el tratamiento del eritema elevatum diutinum, la **Penicilamina** posee cierto efecto favorable en las crioglobulinemias y la **Fenformina** y el **Livamisole** son eficaces en algunos pacientes con síndrome de Behcet. El **Yoduro de Potasio** en solución saturada beneficia a los pacientes con eritema nudoso.

Por último, los antihistamínicos producen alivio sintomático del componente urticariano de las vasculitis cutáneas.

Para tratar fisiopatológicamente el problema de isquemia tisular (anoxia) producido por la obstrucción arterial debida a algunas vasculitis se emplean actualmente dos grupos de medicamentos: **Los vasodilatadores,** entre los que debemos mencionar a los bloqueantes cálcicos tipo Nifedipina Retard 20 mg c/12 hs. y similares, los nitritos (a veces hemos tenido éxito con los parches de nitroglicerina colocados en la zona isquémica), el buflomedil 300 mgr c/12 hs. y el ciclostazol 50 – 100 mg c/12 hs. y **los fármacos hemorreológicos,** tales como la pentoxifilina 600 mg c/12 hs. Estos medicamentos suelen resultar útiles cuando los pacientes presentan fenómeno de Raynaud, lívedo reticularis con o sin ulceraciones, en úlceras isquémicas en general y en la tromboangeítis obliterante.

Otras medidas Terapéuticas

Plasmaféresis: Este método, que consiste en la remoción de volúmenes importantes de plasma del paciente y su reemplazo por plasma normal u otro coloide adecuado, tiene por objeto eliminar anticuerpos y antígenos agresores que se encuentran circulando, para evitar su depósito en las paredes vasculares. Se lo emplea en cuadros severos, muy agresivos como las glomerulopatías rápidamente evolutivas, el L.E.S. con manifestaciones vasculíticas viscerales, y las vasculitis de la artritis reumatoidea y su aplicación, para ser efectiva, requiere el uso simultáneo de terapia inmunosupresora.

Otros tratamientos modernos y útiles son; Vidarabina, Interferón alfa 2 b, anticuerpos monoclonales tales como anti ICAM, anti FNT etc., como veremos en detalle en el tratamiento de algunas vasculitis en particular.

IG.EV: las inmunoglobulinas para uso Endovenoso se obtienen de dadores humanos a cuyos plasmas se aplican métodos de separación y purificación que permiten obtener preparados sin riesgos de transmisión de afecciones virales (hepatitis B y C, Sida, etc.) y con escaso riesgo de reacciones anafilácticas u otras reacciones que hagan su uso peligroso. Estas inmunoglobulinas se usan en terapéutica para tratar inmunodeficiencias y

enfermedades autoinmunes. En las inmunodeficiencias tienen por objeto aportar los anticuerpos que no produce el organismo, en tanto que en las enfermedades autoinmunes se emplean como inmuno-moduladores. Aunque su mecanismo de acción como tales no está esclarecido, se postulan diversas hipótesis, no excluyentes entre ellas, que son:

a) Bloqueo de los autoanticuerpos
b) Bloqueo de los receptores Fc de los macrófagos
c) Modulación de ciertas funciones de los linfocitos T y B, tales como aumento de actividad de los linfocitos T supresores y disminución de producción de anticuerpos por los linfocitos B.
d) Inhibición de la cascada del complemento.
e) Modulación de la producción y liberación de citoquinas proinflamatorias.

Las dosis a usar son del orden de los 400 mg/Kg/día durante 5 días, pudiendo usarse una única dosis de 2 gr/Kg para casos severos.

La solución de inmunoglobulinas debe comenzar perfundiéndose lentamente (1ml/Kg/hora) para luego, si no hay reacciones anómalas, aumentar hasta 4 ml/Kg/hora.

La infusión de inmunoglobulinas EV pueden provocar, en menos de 5% de pacientes, reacciones adversas consistentes en escalofríos, fiebre, cefalea, mialgias, disnea, taquicardia, hipotensión arterial, náuseas y vómitos, que pueden aparecer durante la infusión o en las 4 horas siguientes, por lo cual se aconseja controlar temperatura, frecuencia cardíaca y tensión arterial antes, durante y en las horas posteriores al tratamiento.

Cuando aparecen estas reacciones debe disminuirse el goteo y medicarse con Paracetamol 500 mg, Difenhidramina 50 mg e Hidrocortisona 100 mgr, endovenosos.

Si la reacción es muy severa, debe suspenderse el goteo.

Las Ig EV se emplean especialmente en Enfermedad de Kawasaki, granulomatosis de Wegener, panarteritis microscópica y otras vasculitis sistémicas, especialmente cuando han fracasado los tratamientos clásicos, obteniéndose buenos porcentajes de curación o mejoría.

Dentro la amplia gama de medicamentos biológicos desarrollados en los últimos años, el más útil para tratamiento de vasculitis según la bibliografía existente es el **Rituximab** (cuyo específico **es el Mab thera)** que se presenta en frascos ampollas de 50 ml conteniendo 500 mg de la droga y cuya dosis para adulto es de un gramo endovenoso (100 ml) que deben repetirse a los 15 días. Este medicamento es un inmuno modulador.

Otros medicamentos útiles son;

Infliximab (remicade): polvo leofilizado para injección endovenosa de 100 ml. Dócis: 3 a 5 mgr/kgr docis. Se repite. Repetir las dócis a 2 o 6 semanas y luego a 8 semanas de la última dócis, no repetir si no se observan efectos favorables.

Adalimumab (humira): anticuerpo monoclinal inhibidor de TNF alfa. Dócis: 40 ml por semana subcutáneo asociado a corticoides, metotrexato, aines o analgésicos.

VASCULITIS NECROTIZANTES PURAS

Nos ocuparemos a continuación de las características principales de cada una de las vasculitis, siguiendo el orden consignado en la clasificación.

Panarteritis Nudosa (P.A.N.)

Definición: Es una vasculitis necrotizante que afecta las arterias musculares de mediano y pequeño calibre. Las lesiones son frecuentemente segmentarias, predominando en las zonas de ramificación y bifurcación, y como evoluciona por brotes que se repiten en el tiempo, se encuentran lesiones en diferentes estadíos evolutivos. En general no afecta las venas, pero pueden éstas comprometerse en forma secundaria desde las arterias vecinas. Suele afectar simultáneamente numerosas arterias (poliarteritis) sistémicas, pero no compromete los vasos pulmonares.

En los últimos años se ha descripto una forma de PAN de pequeños vasos, que afecta especialmente arteriolas sistémicas.

Historia: Como ya consignamos, esta vasculitis fue la que primero se descubrió. El primer caso fue descripto por Rokitansky en 1852. En 1866, Kussmaul y Maier se ocuparon del tema, utilizando el término "Periarteritis nudosa" para designar esta enfermedad, debido a la presencia de nódulos perceptibles en el trayecto de las arterias afectadas. En 1903, Ferrari empleó por vez primera la denominación de "poliarteritis" para llamar la atención sobre la característica de afectación simultánea de múltiples arterias, y señaló que los "nódulos" de las arterias eran en realidad aneurismas debidos a debilitamiento de las paredes por el proceso arterítico y no procesos infiltrativos perivasculares como se creía.

Durante este siglo, la publicación de varias series clinicopatológicas con numerosos casos permitió establecer todas las características con que actualmente la conocemos.

Epidemiología: Sus verdaderas incidencia y prevalencia no son bien conocidas, perteneciendo a la categoría de enfermedades poco comunes pero no muy raras. Afecta predominantemente a hombres, con una relación varón/mujer de 2 ó 3 / 1. Aunque se ha descripto en todas las edades, la media de presentación es de 45 años.

Etiopatogenia: A través de los años se han emitido diversas teorías etiológicas, inculpándose a diversos gérmenes, desde la espiroqueta pálida (Virchow, 1930) a los estreptococos y otras enfermedades focales como causa de esta enfermedad incluyéndose a diversos virus, pero nunca se pudo demostrar de forma concluyente ninguna de estas teorías, de manera que sigue considerándose una afección de etiología desconocida, suponiéndose que puede no ser única.

Respecto a su patogenia, pruebas provenientes de distintas fuentes sugieren que la PAN se produciría por depósito de inmunocomplejos, que serían los desencadenantes del proceso necrótico-inflamatorio de las paredes arteriales, según ya lo describimos en la parte general.

La coexistencia del antígeno de superficie del virus de la hepatitis B (Hbs Ag) en el 30 % aproximadamente de los pacientes con PAN, así como la demostración de inmunocomplejos circulantes formados por inmunoglobulinas y HBsAg, sugieren un importante papel del depósito de estos inmunocomplejos en la patogénesis de la PAN. Además de la coexistencia con virus B de hepatitis, se han comunicado otras asociaciones con la PAN, siendo las más frecuentes infecciones, otitis media serosa del adulto, adicción a anfetaminas, tiroiditis, leucemia de células peludas y todas las enfermedades del colágeno.

Anatomía Patológica: Como dijimos en la definición, se trata de un proceso necrótico inflamatorio que afecta las arterias musculares de mediano y pequeño calibre, de forma segmentaria con predominio en ramificaciones y bifurcaciones y evoluciona por brotes, encontrándose lesiones en distintos estadíos. Estos estadíos descriptos en detalle por Arkin, son los siguientes:

1) estadío degenerativo, con producción de necrosis fibrinoide en la íntima y media de las arterias.

2) Estadío inflamatorio agudo, con notable infiltración de la pared arterial por polimorfonucleares.

3) Estadío de inflamación subaguda, con presencia de abundantes células mononucleares en reemplazo de los polinucleares, constituidos por macrófagos y linfocitos, formando tejido de granulación.

4) Estadío de curación o cicatrización con formación de tejido fibroso.

Este proceso necrótico-inflamatorio-escleroso produce dos complicaciones fundamentales:

a) la formación de aneurismas por debilitamiento de la pared debido a la destrucción de las láminas elásticas por el proceso inflamatorio, y

b) la obstrucción arterial, producida por la procidencia de la íntima hacia la luz, con posible destrucción endotelial por el proceso inflamatorio, que favorece la producción de trombos o por obstrucción fibrosa cicatrizal en otros casos. La localización de estas lesiones obstructivas en los diversos órganos y segmentos corporales dará lugar a las variadas manifestaciones clínicas que puede presentar esta afección sistémica.

Cuadro clínico:

Formas de comienzo: Esta enfermedad se presenta generalmente con manifestaciones generales inespecíficas tales como fiebre, malestar general, decaimiento y pérdida de peso. Otras formas de presentación menos frecuentes pero quizás más sugestivas son: lesiones cutáneas, neuropatías periféricas, hipertensión arterial, artralgias y artritis, dolor abdominal o dolor en miembros inferiores o superiores. A medida que el proceso avanza, se van comprometiendo nuevos órganos y territorios, facilitando la sospecha diagnóstica.

Veamos a continuación las manifestaciones clínicas por órganos, según su frecuencia e importancia:

Riñones: Son estos los órganos que se afectan con mayor frecuencia (alrededor del 75 % de los casos) y constituyen el principal factor pronóstico lo mismo que en el LES. Las alteraciones que se observan son anormalidades del sedimento urinario tales como hematuria, proteinuria y cilindruria, encontrándose en algunos casos sedimento

“telescopado”, siendo frecuente el progresivo deterioro de la función renal. La hipertensión arterial nefrógena se detecta en un 10 % al comienzo del cuadro, pero se eleva al 60 % de los casos en las fases avanzadas.

Desde el punto de vista histopatológico, es la vasculitis el principal hallazgo en el riñón afectado por la PAN, pero también pueden encontrarse glomerulonefritis proliferativa y alteraciones secundarias a la hipertensión arterial cuando esta existe.

Sistema Nervioso: Más del 50 % de pacientes con PAN presentan afectación del Sistema Nervioso. La alteración más frecuente es la mononeuritis múltiple, que suele ser mixta y de distribución asimétrica y provocada por vasculitis de las vasa nervorum.

Con menos frecuencia pueden presentar polineuritis, que es distal y simétrica.

Aunque la afectación del S.N.C. es poco frecuente, se han descriptos accidentes vasculares cerebrales, convulsiones, hemorragias subaracnoidea y alteraciones del comportamiento.

Aparato Digestivo (abdomen): Se encuentra compromiso de este aparato en el 44 % de los casos aproximadamente. Las manifestaciones más frecuentes son náuseas, vómitos, diarrea y dolores abdominales. Otros cuadros menos frecuentes son: pancreatitis agudas, úlceras gastroduodenales y colitis isquémica.

Una manifestación clínica poco frecuente es la llamada “angina intestinal”, que consiste en dolor abdominal posprandial, anorexia y pérdida de peso. El dolor característico se inicia ½ a 1 hora después de comer y se prolonga por lapsos variables y a veces se asocia síndrome de malabsorción.

En ocasiones la localización abdominal de la PAN determina cuadros de emergencia quirúrgica grave. La hemorragia abdominal severa (digestiva o intra-abdominal) la perforación gástrica o intestinal y el infarto intestinal se observaron en el 6 %, 5 % y 1,5 % de los casos de un importante grupo. La mortalidad de estas complicaciones es elevada, dependiendo el pronóstico de la rapidez y acierto en el diagnóstico y el tratamiento quirúrgico.

Piel: En la mayoría de las series clínicas publicadas, la piel está afectada en alrededor del 40 % de los casos. Estas manifestaciones cutáneas son variables, siendo la expresión más común la erupción maculopapular, urticariana o purpúrica.

En un 15 % de pacientes pueden presentarse lesiones nodulares subcutáneas dolorosas más sugerentes (Nódulos de Kussmaul). La piel que cubre los nódulos suele ser más o menos eritematosa y brillante. Estas lesiones se presentan en forma de brotes y persisten días, semanas o aún meses, pudiendo, en raros casos, ulcerarse. Otra alteración frecuente de observar es la denominada livedo reticularis, que tiene el aspecto de red de color azul rojizo, y que algunos autores denominan cutis marmorata circulatorio (en oposición al pigmentario) por su parecido con el moteado del mármol. Todas estas lesiones dérmicas son más frecuentes en las extremidades, especialmente en las inferiores. Otras alteraciones cutáneas menos comunes son las equímosis o hematomas por rotura de aneurismas subcutáneos, las vasculitis periungueales y de pulpejos de dedos y las gangrenas producidas por obstrucción de arterias.

Corazón: El compromiso de éste órgano se describe en el 33 % de pacientes de las series clínicas, cifra que se eleva al 66 % en las series anatomopatológicas, lo cual sugiere que estas lesiones pasan con frecuencia desapercibidas o producen el óbito antes de los exámenes clínicos. La expresión más común es la insuficiencia cardíaca debido a hipertensión arterial y/o cardiopatía isquémica por vasculitis coronaria. También son frecuentes las manifestaciones isquémicas (angor, IAM) que tienen las características clínicas propias de esos cuadros, y que cuando ocurren en pacientes jóvenes sin factores de riesgo de aterosclerosis deben sugerir vasculitis.

La pericarditis no dependiente de uremia o IAM ocurre en alrededor del 15 % de casos y suele ser seca o con derrame serofibrinoso. También se describen alteraciones del sistema exitoconductor del corazón por lesión de las arterias que lo irrigan, siendo más frecuentes las alteraciones sinoauriculares (enfermedad del nódulo, bloqueos sinoauriculares, etc.) que las auriculoventriculares. La presencia de arritmias asociadas a trastornos de conducción es de mal pronóstico.

Aparato Locomotor: En más de la mitad de los pacientes con PAN se observa artralgias, artritis o mialgias. Las artralgias traducen alteraciones de las arteriolas capsulo-sinoviales y son relativamente frecuentes, afectándose sobre todo las grandes articulaciones y adoptando carácter errático, semejante a la artritis migratriz de la fiebre reumática y otras veces simular a la poliartritis crónica progresiva. Cabe destacar que estas alteraciones articulares pueden ser la primera manifestación de la enfermedad, en cuyo caso puede resultar difícil el diagnóstico diferencial con las correspondientes afecciones reumáticas.

Es bastante frecuente la existencia de mialgias, especialmente en las extremidades, que a veces ocurren como manifestación inicial de la enfermedad, y son seguramente provocadas por las alteraciones musculares causadas por las vasculitis.

Alteraciones Oftálmicas: En el ojo se pueden observar dos tipos de alteraciones vasculares: los cambios provocados por la hipertensión (cuando existe) y los dependientes de lesiones vasculíticas. La vasculitis de la arteria central de la retina se pone de manifiesto por oclusión o aneurisma y edema o atrofia de papila. Las vasculitis de las arterias coroideas y ciliares pueden no dar manifestaciones clínicas, pero generalmente se ponen en evidencia por la presencia de un "nódulo" blanco amarillento con bordes bien definidos en el fondo de ojo. Si este nódulo edematoso se extiende puede provocar desprendimiento de retina. Otras manifestaciones oculares que pueden presentarse en las PAN son episcleritis, iritis, uveitis, quemosis, queratitis y úlceras corneanas.

Otras manifestaciones: Se han descripto en casos aislados, otras manifestaciones menos frecuentes, entre las que destacamos poliadenopatías y esplenomegalia, generalmente poco pronunciadas. Se ha descripto también la afección aislada de algunos órganos (apéndice, vesícula biliar) por vasculitis tipo PAN.

Laboratorio: Debemos comenzar por decir que no existen datos hematológicos, bioquímicos ni serológicos específicos que permitan el diagnóstico seguro de PAN. Las alteraciones frecuentes incluyen leucocitosis con neutrofilia, (generalmente sin eosinofilia) anemia y trombocitosis, eritrosedimentación acelerada especialmente durante los brotes activos, sedimento urinario anormal, presencia de complejos inmunes circulantes,

disminución de los componentes del complemento y factor reumatoideo positivo. Los anticuerpos ANCA C han adquirido gran valor en el diagnóstico y seguimiento evolutivo de esta enfermedad.

Diagnóstico: Al ocuparnos de etiopatogenia hemos mencionado una serie de enfermedades que pueden asociarse a las PAN. El conocimiento de estos hechos reviste gran importancia diagnóstica y terapéutica. En un paciente con PAN el conocimiento de una patología acompañante es fundamental para su tratamiento adecuado. En forma inversa, en pacientes lúpicos o con artritis reumatoidea, la aparición de una vasculitis tipo P.A.N. puede ser una complicación grave. El elemento fundamental en el diagnóstico de PAN, como en las restantes formas de vasculitis, es la demostración histopatológica de los signos de necrosis e inflamación arterial, en un individuo con manifestaciones clínicas compatibles. Esto se logra realizando la biopsia de tejidos u órganos clínicamente afectados, especialmente piel y músculos o con el estudio histopatológico de piezas de resección quirúrgica (apéndice, trozo de intestino, amputación de miembros o parte de ellos, etc.). Debemos recordar aquí que las biopsias renales son peligrosas por la existencia de aneurismas. Asimismo conviene consignar que una biopsia negativa no descarta el diagnóstico de PAN.

El segundo método valioso para establecer el diagnóstico de PAN es la arteriografía en sus diversas variantes. Este método suele ser confirmatorio en el 80 % de los pacientes, pero un estudio negativo no descarta la enfermedad. Las alteraciones fundamentales que aporta este método, son los aneurismas y las obstrucciones parciales o totales. En una serie de Fauci, de 17 sujetos con esta enfermedad estudiados con arteriografía, el 59 % presentó aneurismas, el 23% signos obstructivos y el restante 18 % fue aparentemente normal.

Criterios diagnósticos de PAN (ACR 1990)

1) Pérdida de más de 4 Kgr. de peso.
2) Livedo reticularis.
3) Dolor espontaneo o sensibilidad testicular.
4) Mialgias o debilidad muscular.

5) Mono o pilineuropatías.

6) HTA diastólica de más de 90 Mm de Hg.

7) Elevación de creatinina o urea.

8) Virus de Hepatitis B positivo.

9) Anormaldades en arteriografía. (aneurismas y estenosis).

10) Biopsia compatible.

Se necesitan al menos 3 de los 10 criterios.

Sensibilidad 82 % - Especificidad 86.6 %.

El diagnóstico diferencial se puede plantear con un gran número de enfermedades, dependiendo de las manifestaciones clínicas predominantes, dados los numerosos órganos que puede comprometer esta afección. Las confusiones más frecuentes se plantean con síndromes generales, febril prolongado, con enfermedades renales, con hipertensión arterial esencial o de otra causa, con enfermedades neurológicas y reumáticas, etc. La existencia de manifestaciones multiorgánicas con las características descriptas en la clínica, más un laboratorio compatible y la positividad de la biopsia o de la arteriografía nos podrán asegurar el diagnóstico.

Evolución y Pronóstico: Como hemos indicado anteriormente, la evolución de la enfermedad es subaguda, con brotes de agudización, y suele causar la muerte en meses si no se realiza tratamiento. Los casos tratados adecuadamente lentifican su evolución, haciéndose crónica. Respecto al pronóstico se sabe que es severo cuando hay compromiso importante de riñones, aparato digestivo o corazón. Asimismo, el diagnóstico y tratamiento tardíos y la edad avanzada lo agravan.

Sin tratamiento, la supervivencia a los 5 años es del orden del 10 al 15 %, en tanto que con tratamiento adecuado se eleva alrededor del 50 %.

Las principales causas de muerte son la insuficiencia renal y las cardiopatías en sus diversas formas (cardiopatía isquémica e hipertensiva).

Tratamiento: El empleo de glucocorticoides solos, si bien induce remisiones en muchos casos de PAN, con frecuencia estas son parciales o solo enmascaran la actividad

mórbida, de manera que en la mayoría de estos pacientes con “remisión aparente” se produce daño orgánico insidioso, es decir, la enfermedad cambia su curso subagudo por uno más bien crónico, pero continúa su evolución implacable. En otras palabras, los glucocorticoides suprimen las manifestaciones agudas, sin modificar sustancialmente la morbimortalidad a largo plazo.

El empleo de citostáticos ha significado un gran avance en el tratamiento de las PAN, ya que prolongan notablemente la sobrevida de estos pacientes (hasta un 80 % a los cinco años). Los de uso más común en esta afección son la ciclofosfamida y la azatioprina, especialmente la primera, que es muy efectiva en la inducción de remisión clínica en las PAN severas refractarias a corticoides y a otras drogas.

En las PAN sistémicas consideramos por tanto a la ciclofosfamida como la droga de elección, de preferencia asociada a Corticoides. Este esquema terapéutico se inicia con ambos fármacos simultáneamente, administrando ciclofosfamida y corticoides en dosis de 1mgr/kgr/día de cada uno, durante unas 4 a 6 semanas, comenzando luego a retirar los corticoides de forma lenta hasta su eliminación en unos seis meses y continuando con ciclofosfamida en la dosis indicada durante por lo menos 1 año después de la remisión. Durante este tratamiento se debe cuidar que los leucocitos no caigan por debajo de 3.000 x milímetro cúbico, para evitar neutropenias peligrosas.

Las formas leves de PAN, sin compromiso cardíaco, mesentérico o neurológico, pueden tratarse con corticoides solos.

En los casos refractarios VHB (-) pueden usarse pulsos de Metilprednisolona (15 mg/kg/día x 3 días) o d Ciclofosfamida)5mg/kg/día x 3 días), plasmaféresis, Metotrexate o Ig E.V. en las dosis habituales. Cuando la PAN está asociada a VHB (+), cosa que suele ocurrir en los primeros 6 meses de la infección viral, aparte de revertir el proceso vasculítico se nos plantea la necesidad de combatir la infección viral, que por otra parte se vería facilitada con los tratamientos inmunopresores puros, con el consabido riesgo de progresión hacia hepatitis crónica y cirrosis. Para ello se proponen dos esquemas terapéuticos:

1) Corticoides – Plasmaféresis – Vidarabina:

Prednisona 1 mg/kg/día, durante 1 semana, con rápido descenso y suspensión en 2ª semana.

Plasmaféresis: semanas 1 y 2: 3 sesiones semanales – semanas 3: 4 sesiones, semanas 4 y 5: 5 sesiones.

Vidarabina: se inicia en la 3ª semana, al suspenderse la prednisona, suministrando una dosis de 15 mg/kg/día endovenosa, durante esa primera semana, descendiendo a 7,5 mg/kg/día en 2ª y 3 a semanas.

Al suspenderse Vidarabina, nuevamente Plasmaféresis, tres sesiones semanales x 3 semanas, luego 2 sesiones x semanas y por fin 1 x semana hasta suspender según respuesta clínica. Si a los 4 meses no se observa seroconversión (Hbe Ag/H Be Ab) se pueden realizar un segundo ciclo con Vidarabina o indicar Interferón alfa 2b, 3.000.000 de unidades, 3 veces x semana por un año como máximo.

2) Plasmaféresis + Interferón alfa 2b:

Plasmaféresis: 3 sesiones semanales durante 3 semanas, continuando con 2 sesiones semanales según respuesta clínica y dificultades técnicas.

Interferón alfa 2b: 3 millones de unidades tres veces por semana, controlándose seroconversión después de 8 semanas. Si se constata seroconversión, se suspende. Si persiste Hbe Ag+ puede continuar con igual dosis hasta varios meses (máximo 1 año).

Otras medidas terapéuticas: teniendo en cuenta las manifestaciones clínicas y complicaciones de esta enfermedad, se harán las indicaciones correspondientes para tratarlas. Entre dichas manifestaciones debemos mencionar la hipertensión arterial, insuficiencia cardíaca, insuficiencia renal crónica, infecciones por gérmenes como Pneumocistis Carinii y otros oportunistas (debido a Inmunosupresión) etc.

Por otro lado, procurará mantener una buen nutrición y se realizará, cuando sea necesario fisioterapia para rehabilitación.

En los últimos años se han descripto tres nuevas formas anatomoclínicas de PAN, distintas a la PAN clásica que acabamos de describir, y que son:

1) **Poliangeítis microscópica**: esta vasculitis es considerada actualmente como una entidad diferente de la PAN clásica. Es conocida en Europa desde 1940 pero recién en los últimos años del siglo ha sido separada en la bibliografía norteamericana. La conferencia de consenso de Capel Hill legitimó el concepto de PAM como una entidad diferente de la PAN en cuanto a características anatomoclínicas y al pronóstico y evolución.

Se define a la enfermedad como una vasculitis necrotizante sistémica que compromete arterias de mediano calibre y vasos microscópicos (arteriolas, capilares y vénulas) sin formación de granulomas y pauci-inmunne, que habitualmente produce glomerulopatía severa y hemorragia pulmonar.

Epidemiología: es una afección poco frecuente, que se presenta habitualmente después de los 50 años y tiene, según diversos estudios, leve predominio masculino (1,8 a 1)

Etiología: desconocida. No se asocia a Virus de Hepatitis B.

Cuadro Clínico: el comienzo suele ser lento y atípico, con síntomas generales como astemia, decaimiento, inapetencia, etc. apareciendo luego una “Fase explosiva” con manifestaciones orgánicas múltiples en la que destacan el compromiso renal y pulmonar.

Compromiso renal: es característica la aparición de una glomerulopatía necrotizante segmentaria conformación de semilunas que adopta evolución rápidamente progresiva con deterioro funcional renal. Retención de agua y sodio, hipertensión arterial, hematuria, proteinuria y cilindruria y reducción de la tasa de filtración con retención nitrogenada constituyen las manifestaciones clínicas y de laboratorio más comunes de esta afección. Con frecuencia, el deterioro rápido y progresivo de la función renal obliga a tratamientos enérgicos (pulsos endovenosos) y a veces se hace necesario realizar diálisis.

Compromiso pulmonar: como consecuencia de la angeítis pulmonar, entre un 10 y un 20 % de los pacientes presentan hemorragia pulmonar, pudiendo ésta ser leve (estrías hemoptoicas) o moderadas o aún severas (hemóptisis discretas o masivas). Según la

severidad del compromiso pulmonar pueden aparecer tos, disnea y anemia más o menos importantes.

La asociación de compromiso renal y pulmonar constituye un síndrome que puede tener diversas causas y que debemos conocer para poder realizar el diagnóstico diferencial, y que podemos detallar teniendo en cuenta los hallazgos inmunopatológicos, a saber:

1) Con depósitos de Inmunocomplejos: Crioglobulinemias, síndrome de Shonlein-Henoch, Vasculitis lúpicas y otras vasculitis por hipersensibilidad.
2) Con depósitos de anticuerpos antimembrana basal: síndrome de Goodpasture.
3) Ausencia (o escasos) depósitos inmunes: granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg y Strauss y poliangeítis microscópica. La presencia de anticuerpos ANCA puede ser útil para diferenciar granulomatosis de Wegener (ANCA-C+) de la poliangeítis microscópica que suele ser ANCA-P+. Además de estas manifestaciones mayores, que determinan la evolución y el pronóstico de la enfermedad, estos pacientes pueden presentar diversas alteraciones tales como púrpura palpable, artralgias, artritis, dolores abdominales, neuropatías periféricas y compromiso del S.N.C.

Diferencias entre PAN y PAM: en tanto que las PAN comprometen sólo arterias de mediano calibre, las PAM comprometen vasos de mediano y pequeño calibre, predominando los últimos. Las manifestaciones renales de PAN consisten en arteritis renal con hipertensión renovascular, infartos renales y aneurismas, en tanto que las PAM producen la glomerulopatía necrotizante segmentaria clínicamente con rápida evolución hacia insuficiencia renal, descripto en el cuadro clínico.

Las hemorragias pulmonares no ocurren nunca en las PAN, en tanto que son frecuentes en las PAM.

Los anticuerpos ANCA-P son raros en PAN (menos de 20% de casos) en tanto que son frecuentes en PAM (60 a 80% de casos)

Angiografía: las PAM no muestran aneurismas.

Evolución y pronóstico: la evolución, una vez que se presenta la fase explosiva, suele ser severa y rápida, lo que hace que deba actuarse con rapidez y severidad. El pronóstico depende fundamentalmente de los compromisos renal y sobre todo pulmonar, ya que esta manifestación, según Stone, J.H y colaboradores, aumenta el riesgo de muerte unas nueve veces.

Tratamiento: el tratamiento de elección, según los autores consultados, es la asociación de Ciclofosfamida diaria + corticoides (ambos orales) durante 3 a 6 meses, disminuyendo progresivamente los corticoides y pasando, cuando se obtiene mejoría franca, a discontinuar Ciclofosfamida, cambiando a Azatioprina (2 mg/día) o Metotrexato semanal.

Una alternativa en pacientes refractarios parecen ser las Ig E.V. en las dosis habituales, que ha redituado resultados favorables.

2) **P.A.N. del lactante**: Esta forma de PAN se presenta en niños de menos de 1 año y tiene características anatomoclínicas únicas, pero como es poco conocida, raramente se establece el diagnóstico premortem. Las manifestaciones clínicas consisten en exantema macular transitorio, conjuntivitis igualmente transitoria, fiebre prolongada, cardiomegalia e insuficiencia cardíaca congestiva de instalación rápida. La radiografía de tórax muestra una silueta cardíaca agrandada, con hilios gruesos, congestión basal y redistribución del flujo pulmonar. El electrocardiograma suele mostrar alteraciones en la repolarización ventricular y el Ecocardiograma cavidades dilatadas con hipoquinesia y disquinesia. La sobrevida media a partir de la aparición de los síntomas es inferior a 1 mes.

En comparación con la PAN clásica, esta enfermedad es diferente por la elevada frecuencia (90 %) de compromiso de las arterias coronarias y por la baja incidencia de afectación de los vasos musculares esqueléticos (5 %).

Este cuadro es muy parecido al síndrome muco-cutáneo-ganglionar de Kawasaki, y para algunos autores se trataría de la misma patología, en tanto que otros sostienen que se trata de dos afecciones parecidas pero diferentes (ver más adelante).

3) **Síndrome de P.A.N. cutánea**: Esta forma clínica se caracteriza por vasculitis necrotizante de las pequeñas arterias musculares del tejido celular subcutáneo. Se trata de

un proceso localizado, que no afecta a las arterias viscerales y, por lo tanto no es una vasculitis sistémica verdadera. Su evolución es habitualmente crónica y su pronóstico es bueno. En lo referente a lesiones histológicas, son semejantes a la de la PAN clásica pero no afecta a arterias medianas ni viscerales. Como puede inferirse de lo dicho, este proceso se parece histopatológicamente a la PAN clásica y clínicamente a las vasculitis por hipersensibilidad, que también afectan a pequeños vasos en especial de la piel, habiendo sido definida como entidad separada por Díaz Pérez y Winkelmann.

Cuadro Clínico: Los pacientes consultan generalmente por alteraciones de la piel, que presentan carácter nodular en el 85 % de los casos, livedo reticularis en el 75 %, y úlceras en un 40 %. En algunos casos las lesiones se producen en el trayecto de un vaso, adquiriendo a veces carácter pulsátil (nódulos por aneurismas). Habitualmente presentan algún síndrome general como fiebre y artralgias y se describe con cierta frecuencia la asociación de esta forma de vasculitis con enfermedad inflamatoria intestinal (colitis ulcerosa o granulomatosa). Es asimismo frecuente cierto grado de compromiso muscular. Las lesiones son más frecuentes en miembros inferiores.

Exámenes Complementarios: Los estudios de laboratorio de rutina suelen revelar moderada leucocitosis con neutrofilia y eritrosedimentación acelerada. El análisis de orina y la función renal suelen ser normales. El dosaje de enzimas musculares puede estar ligeramente aumentado y el electromiograma puede demostrar alteraciones musculares. Las biopsias de nódulos subcutáneos o de músculos son de enorme valor diagnóstico, al mostrar el proceso vasculítico con las lesiones características.

El Diagnóstico: Se efectúa en base a los datos clínicos y mediante las biopsias indicadas y por la ausencia de lesiones viscerales.

El Pronóstico: Siempre es bueno, aún en pacientes que no se tratan, y generalmente no tienden a transformarse en proceso sistémico.

El Tratamiento: Puede hacerse con aspirina y otros DAINE y glucocorticoides, se describen casos que responden bien y otros refractarios a estos medicamentos. Los

inmunosupresores como la ciclofosfamida no son siempre eficaces en esta forma de PAN cutánea.



P. A. N.





Enf. sistémica:
fiebre, pérdida de peso
Síntomas isquémicos: dolor muscular, mono-neuritis. Gangrena cutánea vascular, livedo, dolor abdominal, infarto

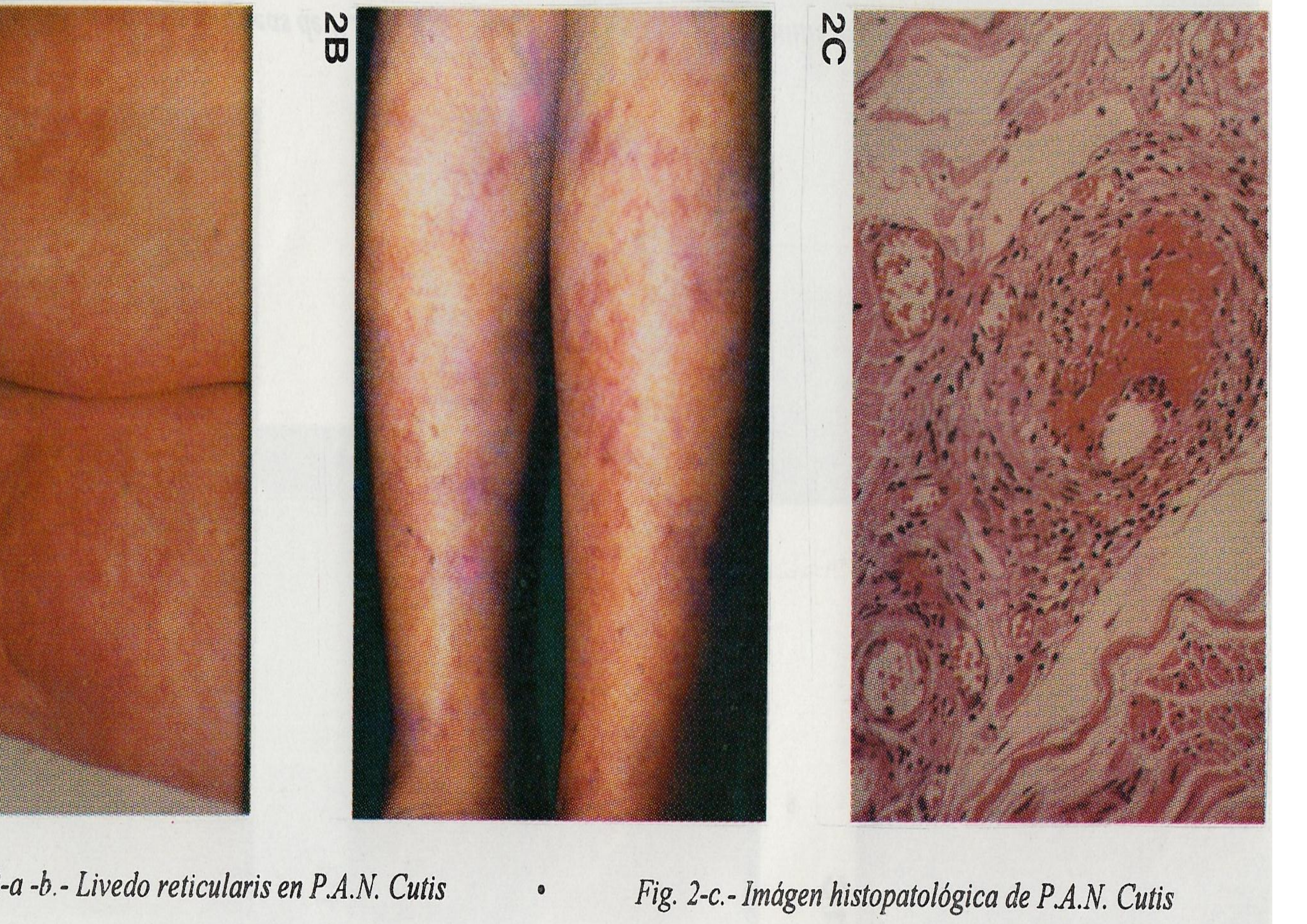


Fig. 2-a -b.- Livedo reticularis en P.A.N. Cutis • *Fig. 2-c.- Imágen histopatológica de P.A.N. Cutis*

VASCULITIS LEUCOCITOCLÁSTICAS (DE PEQUEÑOS VASOS)

Con el nombre de vasculitis leucocitoclásticas se designa un grupo heterogéneo de síndromes clínicos, que tienen características anatomopatológicas comunes, tales como la afectación de vasos pequeños (arteriolas, capilares y vénulas) en especial de la piel, que presentan lesiones leucocitoclásticas (infiltración y fragmentación de leucocitos polimorfonucleares) con predominio de las lesiones venulares (venulitis). Siguiendo a Devulder y col., podemos distinguir entre ellas dos subgrupos bien diferenciados:

1) Las vasculitis producidas por una exposición antigénica definida (medicamentosa, química o infecciosa) que generalmente tienen evolución aguda y matan al paciente o retrogradan y curan en cuanto se elimina el antígeno. En ellas se produce un solo brote agudo de vasculitis, y todas las lesiones vasculares muestran las mismas características y edad. En este grupo se incluyen la "vasculitis por hipersensibilidad de Zeek" y la "enfermedad del Suero".

2) Las vasculitis que tienen una evolución crónica recidivante, cuya etiopatogenia aún no se conoce totalmente y que con frecuencia se asocian a otras alteraciones orgánicas: en este grupo se incluyen el "Síndrome de Shonlein-Henoch", la vasculitis de "la crioglobulinemia mixta", la "hipocomplementémica de Mc Duffie" y las vasculitis leucocitoclásticas de las conectivopatías.

En todas las vasculitis leucocitoclásticas, que afectan especialmente a pequeños vasos, sobre todo de piel, debe realizarse, como método diagnóstico de rutina, biopsia de las lesiones dérmicas, en las que deben efectuarse las tinciones adecuadas para estudio de los pequeños vasos y además estudios de inmunoflorescencia directa con el objeto de detectar la existencia de depósitos de diversas inmunoglobulinas y complemento, características de las distintas vasculitis que se estudian en este grupo. Así, la presencia de IgA en vasos y dermis inclina a favor de síndrome de Shonlein-Henoch, en tanto que la IgG sola suele estar presente en la vasculitis urticariana de Mc Duffie y la presencia de IgG+ IgM + complemento indica la existencia de Crioglobulinemia mixta.

A continuación nos ocuparemos de las más importantes por su frecuencia y significación:

Síndrome de Zeek

Concepto y Epidemiología: Este síndrome, que como dijimos es de evolución aguda, es provocado por un antígeno precipitante (medicamentoso, químico o infeccioso) no siempre conocido, y puede tener diversas intensidades, desde formas leves, que afectan solamente piel, a otras severas que pueden llevar al deceso por compromiso renal severo (I.R.A.) y de otros órganos.

Este síndrome, separado de las vasculitis tipo PAN en 1953 por Zeek, tiene una incidencia y una prevalencia difíciles de determinar, pero en nuestra experiencia es más frecuente que las vasculitis tipo PAN. La frecuencia según sexo varía en diversos trabajos, pero en dos grandes series se observó ligero predominio femenino. Puede ocurrir a cualquier edad, siendo más frecuente entre los 30 y 60 años.

Etiología: Se han postulado a numerosos agentes como factores etiológicos de este síndrome, cuya nómina parcial incluye:

1) Microbios infecciosos, tales como estreptococos, estafilococos, Virus de la hepatitis B, Virus de la influenza, citomegalovirus, microbacterias y plasmodio de paludismo.

2) Proteínas extrañas, tales como sueros animales (enfermedad del suero) y antígenos de hiposensibilización.

3) Sustancias químicas (insecticidas, herbicidas y derivados del petróleo).

4) Dentro de las causas de estas vasculitis, se destacan los medicamentos por su frecuencia, y por la gran cantidad de fármacos capaces de provocar esta afección. Por este motivo, algunos autores sugieren denominar a este grupo de vasculitis como "Vasculitis inducidos por Fármacos" (V.I.F.) Generalmente la causalidad de estos agentes se derivan de la asociación de su ingesta antes de la aparición de la vasculitis, pero con determinados fármacos, la relación quedó demostrada en grandes ensayos clínicos. Para otros fármacos como los simpáticomiméticos, se

han desarrollado modelos experimentales de V.I.F. que también proporcionan sólida evidencia de causalidad.

Los últimos trabajos sobre este tema presentan largas listas de medicamentos de todo tipo capaces de desencadenar este cuadro, entre ellos los antibióticos, antivirales, antimicóticos, interferones, agentes antitiroideos, anticonvulsivantes, diuréticos, anticoagulantes, Beta bloqueantes, bloqueantes cálcicos, antineoplásicos, antinflamatorios, antileucotrienos, agentes psicoactivos y drogas, simpáticomiméticos, etc.

5) Vacunas: se han descripto también cuadros de estas vasculitis provocadas por diversas vacunas, entre las cuales podemos mencionar las antihepatitis A y B, antigripales, antirubeola, antivaricela y anti neumocóccica.
6) Agentes biológicos: interferones y factores de crecimiento hematopoyética han sido también incriminados en cuadros de este tipo. Dentro del grupo de las V.I.F. entre los recientes avances se encuentra el creciente reconocimiento de que algunos fármacos pueden producir vasculitis asociadas a anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, especialmente ANCAC. Estos pacientes pueden desarrollar las mismas manifestaciones clínicas que las enfermedades idiopáticas asociadas a ANCA (granulomatosis de Wegener, síndrome de Churg y Strauss, Panarteritis microscópica y glomerulonefritis asociada a hemorragia alveolar). Los agentes incriminados en estas VIF ANCA+ son: hidralazina, antitiroideos, inhibidores de leucotrienos (Montelukast, Zafirlukast, etc.) Minociclina, D. Penicilamina, Ciprofloxacina, Fenitoína Allopurinol y otros. La suspensión del fármaco puede hacer retrogradar la enfermedad y negativizar la reacción ANCA.

Seguramente en la etiología deben tener su peso factores constitucionales que hacen que los elementos antes enumerados sean capaces de provocar esta forma de reacción sólo en unos pocos sujetos, factores constitucionales hasta hoy desconocidos.

Patogenia: Las pruebas de la importancia patogénica del mecanismo inmunológico incluyen:

a) Modelos experimentales animales muy bien estudiados;

b) Demostración de inmunocomplejos reactivos (constituidos por antígenos, inmunoglobulinas y complemento) en las biopsias cutáneas con lesiones vasculíticas, y;

c) Relación temporal (10 a 15 días) entre la exposición del antígeno y la aparición de las manifestaciones clínicas.

El proceso de vasculitis mediado por inmunocomplejos ya fue discutido en la parte general (Patogenia), adonde remitimos al lector para evitar repeticiones.

Cuadro Clínico: Las manifestaciones clínicas se caracterizan por la presencia predominante de lesiones cutáneas que ocurren en el 100 % de los pacientes, acompañados de manifestaciones generales (decaimiento, fiebre, anorexia) en el 20 % de los casos y compromiso de otros órganos en porcentajes variables, como luego veremos.

La lesión cutánea más típica es la púrpura palpable, que se localiza sobre todo en miembros superiores, en especial en antebrazos, en cara y aún en mucosas. Esta púrpura es dolorosa en alrededor del 40 % de los casos, especialmente cuando se acompaña de lesiones urticarianas o de eritema polimorfo, cosa que ocurre con frecuencia. Las lesiones purpúricas tienen tamaños que oscilan entre unos milímetros a centímetros y pueden evolucionar a ampollas hemorrágicas o transformarse en placas necróticas que se ulceran. Estas lesiones se presentan en brotes, que puede ser único o repetirse, y su evolución suele ser de dos a cuatro semanas.

En alrededor del 40 % de los pacientes se producen manifestaciones articulares, consistentes en artralgias y menos frecuentemente artritis, que se localizan predominantemente en rodillas, tobillos y muñecas y que son reversibles, no progresivas y no dejan secuelas.

La afectación renal, que ocurre aproximadamente en el 45 % de los casos, se expresa como hematuria asintomática en el 35 % y por alteraciones importantes (inclusive con insuficiencia renal aguda y aún el óbito) en un 10 % de casos.

La manifestación digestiva más característica es la hemorragia (hematemesis y/o melena) que se observa en alrededor del 15 % de los enfermos afectados por este síndrome.

En un 20 % de los pacientes pueden presentarse alteraciones pulmonares, que consisten en infiltrados inespecíficos de variable extensión y de resolución más o menos rápida y menos frecuentemente derrames pleurales de escasa magnitud.

Las alteraciones neurológicas, que ocurren el 12 % de los casos, consisten en neuropatías periféricas tipo mononeuritis múltiple y algún raro caso de accidente cerebro-vascular, como se ha reportado excepcionalmente.

Las lesiones cardíacas consisten en algunos pocos casos de pericarditis aguda y más raramente miocarditis, que suelen evolucionar favorablemente.

Exámenes Complementarios

Laboratorio: No existe hasta este momento ningún examen específico para el diagnóstico de estas vasculitis. Son hallazgos comunes la leucocitosis neutrófila y una moderada aceleración de la eritrosedimentación. No es habitual encontrar eosinofilia. En un bajo porcentaje de casos puede encontrarse crioglobulinas y factor reumatoide y el complemento sérico encontrarse disminuido, pero estos datos no tienen valor diagnóstico por su escasa frecuencia. La presencia de otras alteraciones de laboratorio, dependen de la etiología del proceso (hemocultivos, serología positiva para H.B.V., autoanticuerpos, etc.) y de los diversos compromisos viscerales que pueden ocurrir (daño renal, pulmonar (Rx) etc.).

Anatomía Patológica (Biopsia): La biopsia de lesiones cutáneas muestra como principal característica, lesiones de las vénulas poscapilares constituidas por necrosis fibrinoide, engrosamiento endotelial e infiltrados de leucocitos neutrófilos con presencia de restos nucleares (leucocitoclastia) y de hematíes extravasados en las áreas perivasculares. Las lesiones, coincidiendo con la clínica, se encuentran todas en la misma fase evolutiva, a diferencia de lo que ocurre en las PAN de pequeños vasos. La inmunoflorescencia revela la

presencia de inmunoglobulinas en la pared de vénulas y arteriolas (generalmente IgM, menos frecuentemente IgG) y de C3.

Creemos necesario señalar que, dado el pequeño calibre de los vasos afectados y la naturaleza de los mismos (especialmente vénulas) estas lesiones, que afectan no solo piel sino también órganos internos, generalmente no causan disfunción importante, salvo que sean muy abundantes.

Diagnóstico y Diagnóstico Diferencial: El diagnóstico se basa en el cuadro clínico descripto y en los hallazgos de la biopsia cutánea. La presencia de una erupción aguda maculopapular con púrpura palpable, de aparición aguda en un paciente mayor de 15 años, con una biopsia cutánea que presente las alteraciones arriba descriptas, tienen muchas probabilidades de corresponder a una vasculitis de Zeek. Estas posibilidades se acrecientan si existe antecedente de administración de medicamentos capaces de producir esta alteración en los días previos.

Criterios diagnoticos de vasculitis por hiper sensibilidad (Zeek).

1) Inicio después de los 16 años.
2) Rash maculopapular.
3) Purpura palpable.
4) Ulceras necróticas pequeñas.
5) Biopsia compatible.

Se necesitan al menos tres de estos criterios.

El diagnóstico diferencial se plantea con el síndrome de Shonlein-Henoch, que es menos agudo, es más frecuente en niños, no es producido por medicamentos y tiene una evolución recidivante.

Es muy importante tener presente que hay varias enfermedades sistémicas en las cuales pueden presentarse como complicación cuadros de vasculitis por hipersensibilidad similares a la forma primaria, con igual patrón histopatológico en la biopsia. Estas enfermedades son la endocarditis infecciosa, la hepatitis crónica activa, la cirrosis biliar primaria, las colitis ulcerosa y granulomatosa, el síndrome de Goodpasture, el L.E.S., el

síndrome de Sjögren, la dermatopolimiositis infantil, la artritis reumatoidea y los síndromes linfoproliferativos. Asimismo, puede asociarse a otras vasculitis, constituyendo un síndrome vasculítico de superposición. Por lo tanto, debemos descartar todas estas enfermedades para sostener el diagnóstico de vasculitis por hipersensibilidad primaria o aislada, para lo cual debemos analizar cuidadosamente las manifestaciones clínicas y los resultados de los exámenes complementarios.

Evolución y pronóstico: En la gran mayoría de los casos, como dijimos, la evolución consiste en un brote agudo que se resuelve en 2 a 4 semanas. Sin embargo, hay un pequeño porcentaje de casos, como hemos tenido oportunidad de observar en nuestra experiencia personal, que producen compromiso renal severo y pueden necesitar el empleo de hemodiálisis y aún plasmaféresis. Por otra parte, se describen formas recidivantes, localizadas a piel, que suelen ser resistentes a la mayoría de los tratamientos habituales.

Tratamiento: En las formas agudas sin compromiso visceral importante es suficiente el reposo y en lo posible la eliminación del antígeno responsable (infecciones o medicamentos). Cuando hay compromiso visceral moderado o severo deben indicarse corticoides en dosis inmunosupresoras (1 a 2 mgr/kgr/día de prednisona) o ciclofosfamida, de la forma indicada para las PAN, sola o mejor asociada a corticoides. Ya hemos indicado que cuando hay insuficiencia renal debe realizarse diálisis, estando especialmente indicada la plasmaféresis, que en estos casos es la terapéutica de elección. Cuando la vasculitis de Zeek es secundaria a otro proceso sistémico, su tratamiento es el de la enfermedad primaria.

ENFERMEDAD DEL SUERO

Se denomina así al síndrome clínico que se produce por la inyección de sueros o proteínas extrailas o heterólogas. Las manifestaciones clínicas en el hombre se asemejan a las obtenidas en los modelos animales expenmentales.

En algunas oportunidades, puede producirse un síndrome clínico idéntico después de la administración de algunas drogas no proteicas, tales como penicilinas, sulfamidas, estreptomicina, hidantoinas y algunas pocas más.

<u>Epidemiología</u>: Antes del descubrimiento de los antibióticos se utilizó mucho los sueros heterólogos para tratar diversas enfermedades infecciosas, tales como neumonías, difteria, tétanos, rabia, etc.. En la actualidad su empleo es cada vez más limitado, incluyendo profilaxis de botulismo, rabia y mordedura de serpientes. También se usó suero anti-linfocítico heterólogo para evitar el rechazo en los transplantes de órganos, siendo otra fuentepotencial de enfermedad del suero. En conclusión podemos decir que la clásica enfermedad del suero es muy poco frecuente en la actualidad.

<u>Fisiopatología</u>: Sin lugar a dudas los depósitos de complejos inmunes son los responsables de las lesiones vasculíticas diseminadas que se producen en la enfermedad del suero. En forma general, puede decirse que la frecuencia y severidad de la reacción está en relación directa con el volumen de proteínas extrañas inyectadas.

El componente urticariano de la enfermedad probablemente depende de la IgE, con o sin depósitos de inmuno-complejos.

<u>Cuadro Clínico</u>: Las manifestaciones clínicas clásicas de la enfermedad del suero están constituidas por fiebre, urticaria, artralgias y artritis y linfadenopatías. Un porcentaje pequeño de casos puede presentar manifestaciones de vasculitis diseminada, con glomerulonefritis y neuritis periféricas.

El comienzo de los síntomas después de la aplicación del agente productor varía según los pacientes. Generalmente el síndrome clínico completo se manifiesta en 7 a 10 días después de la exposición al antígeno, y suele ser precedido, 1 a 3 días antes, por la aparición de una tumefacción eritematosa pruriginosa en el lugar de la inyección. En pacientes con antecedentes de exposición previa al antígeno suelen ocurrir reacciones precoces, con respuesta sistémica en 1 a 4 días.

La evolución es generalmente aguda, iniciándose la mejoría alrededor del 3er. día, con resolución completa en 10 a 15 días. El compromiso funcional de órganos importantes es

muy poco frecuente. En algunos pacientes puede observarse proteinuria, pero la disfunción renal significativa es rara. Sin embargo, después de exposición a altas dosis de suero equino puede ocurrir glomerulonefritis con insuficiencia renal fatal.

Las complicaciones raras incluyen arteritis coronaria, miocarditis, encefalitis y cuadros de parálisis ascendente tipo Landry.

Laboratorio: Es habitual encontrar leve leucocitosis con eritrosedimentación acelerada, con o sin eosinofilia. Se ha demostrado que existe una reacción inmunológica exagerada, con elevación de gamaglobulinas, plasmocitosis y cadenas livianas circulantes.

En algunos casos la hemaglutinación revela anticuerpos IgG contra las proteínas del suero heterólogo. El líquido articular de las artritis tiene patrón inflamatorio inespecífico, sin valor diagnóstico.

Díagnóstico y Díagnósticos Diférenciales: El diagnóstico positivo surge ante el síndrome descripto, después de la exposición a proteínas extrañas o a las drogas mencionadas. Cuando es posible, la demostración de anticuerpos IgG contra el antígeno sospechoso es confirmatoria. Cuando el cuadro no es muy típico puede confundirse con diversas patologías infecciosas o inflamatorias.

Pronóstico y Tratamiento: Como puede deducirse de la evolución indicada y de la escasa frecuencia de las complicaciones graves, el pronóstico es bueno y el tratamiento sintomático consiste en antihistamínicos para aliviar el prúrito del cuadro urticariano y aspirina u otros anti-inflamatorios no esteroides para las artralgias o artritis.

En los casos más severos se indican tratamientos breves con corticoides (40 a 60 mgr/día de prednisona) reduciendo rápidamente la dosis en cuanto se logra la mejoría.

Los antecedentes de enfermedad del suero o reacciones semejantes a los antibióticos mencionados, contraindican el empleo de esos agentes terapéuticos, pues las reacciones suelen ser cada vez más intensas.

SINDROME DE SCHONLEIN-HENOCH

Definición y Concepto: Este síndrome, conocido también como "púrpura anafilactoide" o "púrpura reumatoide" es una afección que se presenta especialmente en niños o adolescentes; aunque cada vez se describe más casos en adultos y se caracteriza por la aparición de manifestaciones dermatológicas (ronchas, eritema polimorfo, púrpura palpable) que predominan en miembros inferiores y nalgas, artralgias, manifestaciones gastrointestinales (dolores abdominales y hemorragias digestivas bajas) y manifestaciones renales.

Referencias Históricas: Las primeras descripciones de la enfermedad fueron efectuadas por Heberden en 1806 y Willan en 1808. Schonlein, en 1837, identificó y separó de las restantes púrpuras el síndrome con erupciones dérmicas y dolores articulares que lleva su nombre y Henoch, en 1874, señaló las manifestaciones abdominales (dolores y hemorragias gastrointestinales) y en una comunicación posterior el componente renal de esta afección. Osler, en 1914, la denominó púrpura anafilactoide, y sugirió la similitud clínica con la enfermedad del suero. Glanzmann, en 1820, reconoció que la infección y la sensibilización eran importantes en la etiología del síndrome.

Epidemiología: Este síndrome no es una rareza. Es quizá la vasculitis primaria más frecuente, como lo demuestra el hecho de publicaciones, en años recientes, de series grandes de pacientes con esta afección. Como dijimos, es una enfermedad que predomina en la niñez, pero puede presentarse a cualquier edad, siendo algo más frecuente en varones en una relación de 1,5 a 1 y con mayor incidencia en primavera. La sintomatología parece variar según la edad de los pacientes, siendo más frecuentes las manifestaciones gastrointestinales en los niños y las articulares y renales en los adultos.

Etiopatogenia: No se ha demostrado con seguridad la causa de la enfermedad, pero su aparición 2 a 3 semanas después de infecciones de vías aéreas superiores sugiere su relación con infecciones estreptocóccicas. También se lo ha asociado, en algunos casos, con infecciones por yersinia, con hepatitis B y varicela.

El mecanismo patogénico presuntivo de este síndrome es el depósito de complejos inmunes en las paredes de los pequeños vasos. Existen muchos antígenos probables, pero el más sospechado actualmente son las toxinas de estreptococos y ciertas drogas como penicilina, tetraciclinas, sulfamidas, aspirinas y tiazidas. También se piensa que algunos alimentos tales como leche, huevos, pescados, trigo, arroz y nueces pueden ser fuentes de antígenos capaces de provocar este cuadro. Se han reportado también casos de este síndrome posiblemente provocados por picaduras de insectos y por vacunaciones antivariólicas y antigripales.

En gran número de casos al principio se observan niveles elevados de IgA circulante, en los 3 meses posteriores al comienzo de la enfermedad. Luego se demuestra depósitos de IgA y C3 en los vasos sanguíneos de la piel afectada. Otros hallazgos adicionales son los complejos inmunes circulantes que contienen IgA y aumento de la cantidad de linfocitos portadores de esa inmuno-globulina. Asimismo, la biopsia renal de estos pacientes permite detectar la presencia de IgA en el mesangio. Los complejos inmunes conteniendo IgA serían importantes como causa de enfermedad renal, pero es posible que actúen otros mecanismos fisiopatológicos más complejos.

El anticuerpo IgA tiene varias propiedades inmunorreactivas de importancia potencial en la fisiopatología de esta vasculitis.

La IgA liga polimorfonucleares, suprime su quimiotaxis y activa el sistema del complemento por la vía alternativa, y diversas observaciones clínico-patológicas sugieren una activación del complemento por esta vía en esta enfermedad. En los vasos cutáneos y en el mesangio renal se demuestra la presencia de C3 y factor properdínico B en ausencia de los factores de activación clásica, es decir C1 y C4.

Además se ha descripto este síndrome en pacientes con ausencia congénita de C2. Como se cree que el ingreso quimiotáctico de P.M.N. en las paredes vasculares requiere C3, la activación del complemento por la vía alternativa adquiere relevancia en el mecanismo de esta enfermedad.

Cuadro Clínico: Las principales manifestaciones clínicas de este síndrome están constituidas por:

Manifestaciones cutáneas: Existen en el 100 % de los casos y casi siempre son de distribución simétrica. Predominan en los miembros inferiores y nalgas y son más intensas en las superficies de extensión. Estas lesiones incluyen lesiones maculares, papulosas (ronchas) y púrpura palpable, y suelen evolucionar de la siguiente forma: al comienzo aparece una mácula, que luego se transforma en pápula rosada y después se oscurece, apareciendo la transvasación de eritrocitos (púrpura palpable). La resolución de estas lesiones requiere alrededor de 2 semanas, durante las cuales la lesión purpúrica se transforma primero en una mácula parda y luego desaparece sin dejar cicatriz.

Manifestaciones articulares: Se presentan en un alto porcentaje de casos (75 %) y consisten en artralgias o artritis de las grandes articulaciones de las extremidades: rodillas, tobillos, muñecas y codos, en ese orden de frecuencia. Se suelen afectar una o varias articulaciones y pueden adquirir forma migratoria y secuencial. En general, el compromiso articular es leve en los niños y más severo en los adultos. Se han descripto pacientes con hematomas en los músculos de la pantorrilla.

Abdomen: En alrededor del 70 % de pacientes pediátricos y 50 % de los adultos se producen manifestaciones clínicas abdominales.

El síntoma más frecuente es el dolor de tipo cólico, pero también pueden presentarse náuseas y vómitos, y, lo más importante, hemorragias digestivas. Estas hemorragias pueden ser severas en el 5 % de casos, necesitando transfusiones múltiples. En alrededor del 10 % de casos, los síntomas abdominales pueden preceder a las lesiones cutáneas. Con respecto a la patogenia del dolor abdominal y de las hemorragias, parece deberse a la vasculitis de los vasos pequeños, con púrpura de la pared intestinal.

Al respecto, recordamos un caso en una paciente adulta joven (22 años) que consultó por un cuadro de dolor abdominal severo, con reacción peritoneal franca, que llevó a realizar una laparotomía. En la intervención solo se encontró un punteado hemorrágico

subperitoneal de las paredes intestinales, sin otras alteraciones. Dos días después aparecieron algunas escasas lesiones dérmicas en las piernas.

Pueden ocurrir, con escasa frecuencia, otras alteraciones abdominales tales como invaginación y perforación intestinales, que requieren intervención quirúrgica. La invaginación más frecuente es la ileo-ileal, pero puede ser ileo-cecal o ileo-cólica. Esta complicación es más frecuente en niños y clínicamente debe sospecharse cuando se produzca obstrucción intestinal (detención del tránsito) con dolor, eliminación de sangre por el ano y masa abdominal palpable. El cuadro de perforación se manifiesta por dolor intenso y reacción peritoneal, y tiene alta mortalidad.

Riñones: Podemos distinguir esquemáticamente dos tipos de glomerulopatía en esta enfermedad:

1) La glomerulopatía mesangial por depósito de IgA, que habitualmente se manifiesta por hematuria microscópica o macroscópica, a veces asociada a proteinuria, sin otras alteraciones; su pronóstico es bueno y la evolución es generalmente favorable sin tratamiento. Este cuadro es similar a la enfermedad de Berger e inclusive algunos autores consideran a esta enfermedad como una forma frustra del síndrome de Shonlein-Henoch.

2) La glomerulopatía proliferativa extracapilar (crecéntica) cuya gravedad depende del carácter segmentario o difuso de las lesiones. Cuando es difusa, el cuadro clínico es el de una glomerulonefritis subaguda maligna rápidamente progresiva, cuyo pronóstico es severo.

Edemas: Se observan en la tercera parte de los casos. En los niños tiende a presentarse como parches localizados en cara, cuero cabelludo, manos, escroto, etc., en tanto que en los adultos se produce edema declive simétrico de miembros inferiores.

Otras manifestaciones: Raramente pueden presentarse manifestaciones en otros órganos, tales como lesiones pulmonares con hemóptisis y manifestaciones pleuríticas en alrededor del 5% de casos. Asimismo pueden ocurrir miocarditis y puede producirse afectación del Sistema Nervioso Central con vasculitis, hemorragia subaracnoidea y hemorragia intracerebral, pero estas complicaciones son excepcionales.

Paraproteinemia IgA: en los últimos años se han descripto varios pacientes con paraproteinemia IgA y vasculitis tipo Shonlein-Henoch, pero que presenta además manifestaciones de compromiso de vasos medianos tales como livedo reticularis. La evolución natural de esta enfermedad y su tratamiento óptimo aun son desconocidos, aunque se indica el tratamiento habitual en el Shonlein-Henoch según gravedad. Se ha comunicado la evolución de este cuadro a mieloma múltiple.

Laboratorio: Generalmente se encuentra leve leucocitosis y a veces eosinofilia. El recuento de plaquetas es normal y la eritrosedimentación está acelerada en la tercera parte de los casos.

En la mayoría de los pacientes se encuentra hematuria microscópica, cilindros eritrocitarios y leve proteinuria. Las alteraciones importantes de la función renal son poco frecuentes. Las inmunoglobulinas, especialmente la IgA, está elevada en más de la mitad de los pacientes.

La radiología intestinal es útil para el diagnóstico de invaginación intestinal.

Biopsia: El estudio histopatológico de las lesiones de piel se caracteriza por la presencia de vasculitis leucocitoclástica de los vasos pequeños de la piel. Estas lesiones están presentes también en articulaciones, aparato digestivo, riñones y menos frecuentemente en otros órganos.

Diagnóstico y Diagnósticos diferenciales: La combinación de las lesiones cutáneas descriptas con síntomas articulares, abdominales y renales, con recuento plaquetario normal, son muy sugestivas del diagnóstico. Este puede confirmarse con la biopsia de piel, que muestra las lesiones vasculíticas y la inmunoflorescencia que muestra los típicos depósitos de IgA en las paredes vasculares. Asimismo, puede efectuarse biopsia renal, que muestra las lesiones antes descriptas, al referirnos a compromiso renal. Los diagnósticos diferenciales se plantean con las otras afecciones purpúricas, pero la sintomatología característica y la normalidad plaquetaria junto con la normalidad de las pruebas de coagulación permiten su diferenciación.

Criterios diagnosticos de síndrome de Shonlein – Henoch (ACR 1990)

1) Purpura palpable.
2) Inicio antes de los 20 años.
3) Alteraciones intestinales.
4) Artritis o altralgias de miembros inferiores.
5) Biopsia con vasculitis leucocitoclástica.

Se necesitan al menos 2 de los 5 criterios.

Evolución y pronóstico: Se trata de una afección de comienzo más o menos agudo, pero que puede presentar recidivas a veces numerosas, evolucionando por brotes. Aún en los casos recurrentes, el pronóstico es favorable, exceptuando aquellos con complicaciones graves abdominales, renales o neurológicas.

Tratamiento: Teniendo en cuenta la habitual benignidad de la enfermedad y la poca efectividad de las drogas empleadas, en la mayoría de los casos debe indicarse reposo y tratar de eliminar el factor causal. Es preciso eliminar de la dieta los alimentos mencionados como posibles fuentes de antígenos. El empleo de corticoides en dosis antiinflamatorias (15 a 20 mgr/día de prednisona) está indicado cuando hay manifestaciones articulares pronunciadas o abdominales.

Cuando hay compromiso renal grave (glomerulopatía rápidamente progresiva) deben indicarse pulsos con metilprednisolona, asociados a inmunosupresores como ciclofosfamida o azatioprina y si fuera necesario a plasmaféresis. En las formas de evolución crónica, recurrentes, se emplean diversos tratamientos, tales como antipalúdicos de síntesis, colchicina, etc., aunque con éxito muy relativo.

VASCULITIS HIPOCOMPLEMENTEMICA DE MAC DUFFIE

Esta afección, denominada también "síndrome urticariano vasculítico hipocomplementémico", se caracteriza por la presencia de erupciones urticarianas persistentes dependientes de una vasculitis leucocitoclástica de los pequeños vasos de la

piel asociada a una depresión de los componentes iniciales del mecanismo clásico de activación del complemento.

Patogenia: El hecho característico es la disminución selectiva del componente C1q del complemento, con niveles normales de C1r y C1s. Otras fracciones como C2, C3 y C4 suelen estar también algo disminuidas. Es asimismo característica la presencia, en el plasma de estos pacientes, de una proteína de bajo peso molecular (75) que precipita unida a C1q en los geles.

Pareciera ser, según todas las evidencias, que la precipitación de C1q unido a la proteína 75 producirían la vasculitis de pequeños vasos responsable del cuadro urticariano. Se desconoce la causa de estas alteraciones plasmáticas.

Epìdemiología: Como se trata de una afección de reciente individualización se desconoce su prevalencia e incidencia. Pareciera ser más frecuente en mujeres, predominando entre los 30 y 50 años.

Cuadro Clínico: La alteración clínica principal es la erupción urticariana persistente, que se asocia frecuentemente a manifestaciones generales con fiebre y decaimiento. Otras manifestaciones menos frecuentes son las artralgias y artritis de articulaciones distales de los miembros y más raramente dolores abdominales o compromiso renal con glomerulopatía tipo membrano-proliferativa.

Se han descripto casos con angioedema severo y edema de glotis y otros con trastornos neurológicos atípicos.

Laboratorio: Ya hemos mencionado las alteraciones del complemento y la presencia de la proteína 75. Debemos recordar que la disminución de complemento ocurre también en el lupus y en las crioglobulinemias, por lo cual es necesario descartar estos diagnósticos.

Biopsia: La biopsia de piel demuestra la presencia de vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos, y la inmunoflorescencia demuestra la presencia de inmuno-complejos y complemento en las paredes de los vasos cutáneos involucrados.

Diagnóstico: Se establece ante pacientes con urticaria persistente, en los cuales la biopsia de piel permite demostrar la existencia de vasculitis de los pequeños vasos y los

estudios de laboratorio muestran las alteraciones antes mencionadas del complemento. Las evaluaciones sanguíneas para descartar L.E.S. son de gran importancia.

Tratamiento: Se han empleado antihistamínicos y corticoides o asociaciones de ambos, pero los resultados son variables.

VASCULITIS CRIOGLOBULINEMICA

Se denominan crioglobulinemias a las alteraciones clínicas producidas por la presencia en el plasma de crioglobulinas, que son inmunoglobulinas que forman precipitados cuando se enfrían, fenómeno que se revierte por calentamiento.

Historia: En 1933, Wintrobe y Buell describieron por primera vez la presencia en el plasma de unas proteínas que precipitaban con el enfriamiento y se redisolvían con el calor, por lo que las denominaron crioprecipitinas. El nombre de crioglobulinas, fue introducido en 1947 por Lenner y Watson, al constatar que estas proteínas eran globulinas. En 1966, Meltzer y Franklin describieron el cuadro clínico provocado por estas crioglobulinas, destacando la presencia de púrpura palpable, artralgias y nefropatía. Por último fue Bronet, en 1974, quién clasificó a las crioglobulinemias en tres tipos, teniendo en cuenta la clase de globulinas involucradas. Todos los autores mencionados consignaron también que estas crioglobulinas pueden presentarse aisladamente, sin causa conocida, o asociadas a otras enfermedades, distinguiéndose, por tanto las denominadas crioglobulinemias esenciales y las secundarias o sintomáticas.

La identificación de las globulinas del crioprecipitado se hace por electroforesis y la inmunoelectroforesis permite determinar si se trata de inmunoglobulinas monoclonales o policlonales. La cantidad de crioglobulinas es muy variable (0,01 a 50 gr/l) y no existe paralelismo entre su concentración y la severidad del cuadro clínico.

Clasificaciones: Las crioglobulinemias pueden clasificarse desde tres puntos de vista: inmunoquímico, clínico y etiológico.

Desde el punto de vista inmunoquímico se distinguen tres tipos, según sea el número y clase de inmunoglobulinas que la constituyen.

Crioglobulinemias Tipo I (monoclonales): En este tipo el crioprecipitado está constituido por una sola inmunoglobulina monoclonal que tiene una sola clase de cadenas pesadas o ligeras. Esta inmunoglobulina suele tener niveles altos en plasma (1 a 30 gr/l), tratándose generalmente de una IgM y con mucho menos frecuencia de IgG o IgA.

Etiológicamente suelen ser secundarias a enfermedades linfoproliferativas y a procesos proliferativos de células plasmáticas, y constituyen alrededor del 25 % de los casos de crioglobulinemias.

Las manifestaciones clínicas dependen en estos casos del denominado síndrome de hiperviscosidad sanguínea que se caracteriza fundamentalmente por alteraciones circulatorias mecánicas en las zonas acras debido a la obstrucción más o menos severa de los pequeños vasos arteriales y capilares, provocada por precipitación de las crioglobulinas por acción del frío.

Crioglobulinemias Tipo II (mixtas): Están producidas por dos o más clases de Inmunoglobulinas, una de las cuales es monoclonal. Generalmente el componente monoclonal es una IgM con actividad de factor reumatoideo, en tanto que el componente policlonal suele ser IgG y menos frecuentemente IgA o ambas, constituyen alrededor del 25 % de las crioglobulinemias y las tasas de crioglobulinemias suelen ser altas (más de 1 gr/l).

Etiológicamente, este tipo de crioglobulinemia puede ser esencial (de causa desconocida) o secundaria a procesos linfoproliferativos, colagenosis o infecciones y clínicamente suele manifestarse por síndrome de hiperviscosidad + síndrome vasculítico.

Crioglobulinemias Tipo III (mixtas): Estas crioglobulinemias son también producidas por dos o más clases de inmunoglobulinas, pero a diferencia del Tipo II, todas son policlonales, pudiendo ocurrir diversas combinaciones, tales como IgG - IgM o IgG - IgA o IgG - IgM - IgA, siendo la primera la más frecuente.

Constituyen alrededor del 50 % de las crioglobulinemias, se suelen encontrar en tasas bajas en plasma (0,1 a 1 gr/l). Pueden ser esenciales o secundarias a los procesos mencionados para las de Tipo II y se expresan clínicamente por síndrome de hiperviscosidad y por vasculitis.

Clasificación Clínica

Clínicamente se distinguen dos formas de crioglobulinemias, a saber:

1) Síndrome de hiperviscosidad: Este síndrome aislado se presenta en las crioglobulinemias de Tipo I, y se debe, como dijimos, a obstrucción de pequeños vasos por precipitación de las crioglobulinas en las zonas acras, donde existen menores temperaturas, especialmente durante las estaciones frías.

2) Síndrome Vasculítico: Este síndrome se presenta en las crioglobulinemias mixtas (Tipos II y III) y no en las de Tipo I. Ello se debe a que, para que este síndrome ocurra deben existir más de un tipo de globulinas, que se comportan como inmunocomplejos y que se depositen en la íntima de los vasos y consumen complemento, desencadenando el proceso de vasculitis.

Clasificación Etiológica

Desde el punto de vista etiológico se distinguen dos grupos de crioglobulinemias:

1) Primarias, idiopáticas o esenciales, en las cuales no se encuentra ningún factor causal, que hasta hace poco tiempo se valuaba en alrededor de un 30 % de los casos, pero que con el descubrimiento del Virus de la hepatitis C y su evidente relación con las crioglobulinemias mixtas probablemente disminuirá notablemente, y;

2) Secundarias o sintomáticas, que dependen de tres grupos de enfermedades (que detallamos en el cuadro siguiente) y que constituyen más de las 2/3 de los casos en la mayoría de las estadísticas actuales.

<u>Procesos que pueden causar crioglobulinemias</u>

Las enfermedades capaces de producir crioglobulinas son muy numerosas, por lo cual es difícil mencionarlas a todas, de manera que enunciaremos las más importantes por la frecuencia con que son las responsables de estos cuadros, dividiéndolas en tres grupos.

A - <u>Síndromes linfoproliferativos</u>

1) Leucemia linfoide crónica

2) Linfomas no Hodgkin

3) Gammapatías monoclonales (mieloma, Waldenstrom, etc.)

4) Sarcomas inmunoblásticos

Pueden producir crioglobulinemias Tipo I y II.

B - <u>Enfermedades Infecciosas</u>

1) Virales
- a) Mononucleosis infecciosa
- b) Infecciones por citomegalovirus
- c) Infecciones por Virus B y C de hepatitis.

2) Bacterianas
- a) Endocarditis infecciosas
- b) Infecciones por clamydias
- c) Lepra
- d) Sífilis

3) Parasitarias
- a) Toxoplasmosis
- b) Malaria
- c) Kala - azar

Pueden producir crioglobulinemias Tipo II y III

C - <u>Enfermedades auto-inmunes</u>

1) <u>Colagenopatías</u>: L.E.S., A.R., D.P.M., E.S.P., Sjogren, etc.

2) <u>Otras</u>: Cirrosis biliar primaria, hepatitis crónica autoinmune, tiroiditis autoinmunes, enfermedad de Behcet, fibrosis pulmonar primaria, etc.

Pueden producir también crioglobulinemias Tipo II y III

Teniendo en cuenta lo antes expresado, queda entendido que el descubrimiento de una crioglobulinemia exige la investigación de su causa, para lo cual deberemos realizar estudios que estarán orientados por la clínica y por el tipo de crioglobulinas detectadas.

Cuadro Clínico: Las manifestaciones clínicas que caracterizan a las crioglobulinemias son de dos órdenes:

1) Signos de alteración circulatoria de las extremidades

Ellos dependen de obstrucción transitoria o definitiva de vasos, secundaria a la precipitación de las crioglobulinas. Se observan especialmente en las crioglobulinemias monoclonales (Tipo I) de tasa elevada. La manifestación más frecuente es el fenómeno de Raynaud típico, pudiendo en algunos casos producirse lesiones isquémicas más severas, tales como verdaderas gangrenas de las extremidades o placas necróticas con úlceras de piernas.

2) Signos de Vasculitis

Estos signos son patrimonio propio de las crioglobulinemias mixtas (Tipo II y III) y comprenden:

a) Manifestaciones cutáneas consistentes en púrpura palpable, urticarias, nódulos subcutáneos y lívedo reticularis, que se presentan en alrededor del 80 % de los casos.

b) Las artralgias y las artritis, que son igualmente frecuentes y afectan especialmente a las grandes articulaciones de las extremidades.

c) Las manifestaciones renales, que se observan en alrededor del 30 % de los casos de crioglobulinemias. Se trata más frecuentemente de glomerulopatía proliferativa endocapilar, de formas focal y segmentaria o difusa o de glomerulopatía membrano-proliferativa Tipo I. Al contrario de lo que ocurre en otras vasculitis, la glomerulopatía proliferativa epitelial extracapilar es mucho más rara. El examen mediante inmunoflorescencia revela la presencia de depósitos de inmunoglobulinas de la misma clase que las de la crioglobulinemia y de complemento. Si no se logra revertir el proceso, la evolución hacia la insuficiencia renal crónica es posible. Otras complicaciones renales de las crioglobulinemias son la necrosis papilar aguda y las tubulopatías con acidosis tubular distal.

d) Las manifestaciones neurológicas son poco frecuentes, consistiendo, en la mayoría de los casos, en polineuritis o mononeuritis múltiple, a veces muy invalidantes.

e) En un último grupo de manifestaciones muy poco frecuentes podemos mencionar: pleuritis y pericarditis, dolores abdominales, oclusión de la arteria central de la retina y compromiso pulmonar que puede evolucionar sin síntomas pero que en otras ocasiones se manifiesta por disnea, tos y hemóptisis, siendo característico el patrón intersticial en la Rx de tórax, la configuración no homogénea en el centellograma y la evidencia de compromiso de la pequeña vía aérea en los estudios de función pulmonar.

Laboratorio: Las pruebas de laboratorio para demostrar la existencia de crioglobulinas deben ser realizadas con gran cuidado para evitar errores. Demostrada su presencia, debe efectuarse electroforesis e inmuno-electroforesis del crio-precipitado para caracterizar y determinar el o los tipos de crioglobulinas.

Los otros signos de laboratorio, cuando existe vasculitis, son similares a otras formas de vasculitis leucocitoclásticas, y consisten en leucocitosis leve, eritrosedimentación acelerada y a veces, eosinofilia.

Biopsias: La biopsia de las lesiones cutáneas muestra vasculitis leucocitoclástica de vasos pequeños del dermis. La biopsia renal las diversas formas descriptas de glomerulopatía y a veces vasculitis de pequeños vasos renales.

Diagnóstico: En un paciente con astenia, manifestaciones de vasculitis leucocitoclástica y síntomas articulares, el diagnóstico se establece demostrando la existencia de crioglobulinemia de tipo mixta, con biopsia de piel que muestre vasculitis de pequeño vasos dérmicos. Debemos luego tratar de establecer la etiología del proceso, recordando que existen tres grupos fundamentales de causas: los síndromes linfoproliferativos, enfermedades infecciosas y enfermedades auto-inmunes, y que en un tercio de los casos no puede encontrarse causa alguna: formas esenciales o idiopáticas.

Las causas más frecuentes de crioglobulinemia mixta asociada a vasculitis son el mieloma múltiple, la macroglobulinemia de Waldenstrom, el síndrome de Sjögren, el L.E.S. y la infección por virus de la hepatitis C.

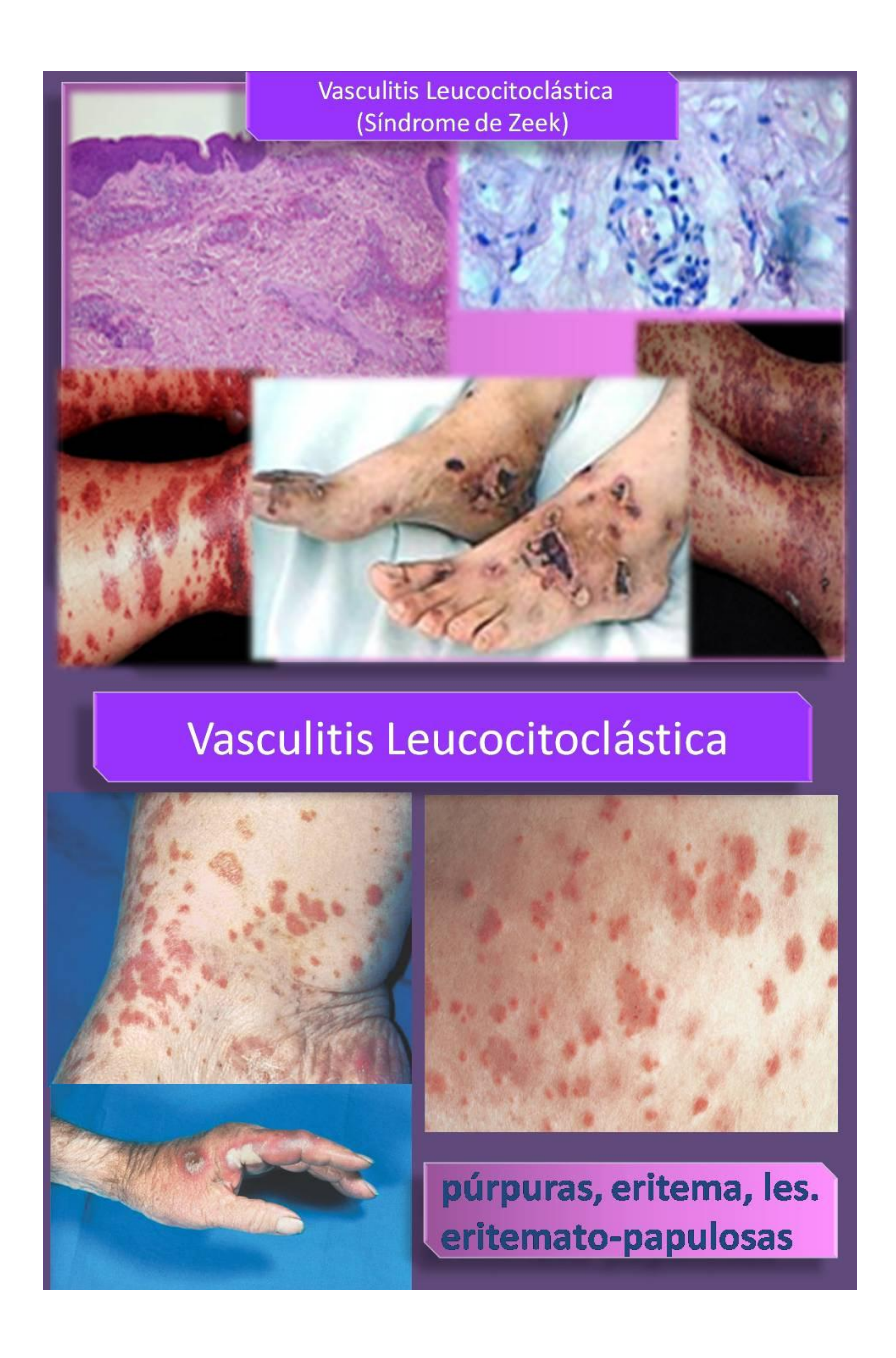
La disminución desproporcionada de C4 con niveles normales de C3 es una pista importante para sospechar la existencia de crioglobulinemias mixtas (tipo II y III) de cualquier etiología. Curiosamente, estos niveles bajos de C4 suelen persistir aún cuando las crioglobulinas ya son indetectables después de tratamientos.

Las crioglobulinemias mixtas no siempre producen vasculitis y hay estudios que demuestran que más del 50% de pacientes con infección por Virus de hepatitis C tienen crioglobulinemias, pero solo un pequeño porcentaje de ellos desarrolla vasculitis.

Evolución y Pronóstico: La evolución es crónica, con episodios recurrentes de agudización, siendo el pronóstico en general bueno, salvo aquellos casos con deterioro rápido de la función renal, que son pocos. Por cierto que el pronóstico depende también de la enfermedad causal.

Tratamiento: El tratamiento debe ser, en primer lugar, etiológico: (tratamiento del síndrome linfoproliferativo o de la enfermedad infecciosa o auto-inmune). En las formas idiopáticas leves, sin compromiso visceral, se aconsejan los antihistamínicos, antipalúdicos de síntesis, la colchicina y los AINE.

En los casos con compromiso visceral o nervioso severo se aconseja corticoterapia y plasmaféresis, aunque con frecuencia sólo muestran efectividad transitoria, lo mismo que los otros inmunosupresores, en especial la ciclofosfamida.

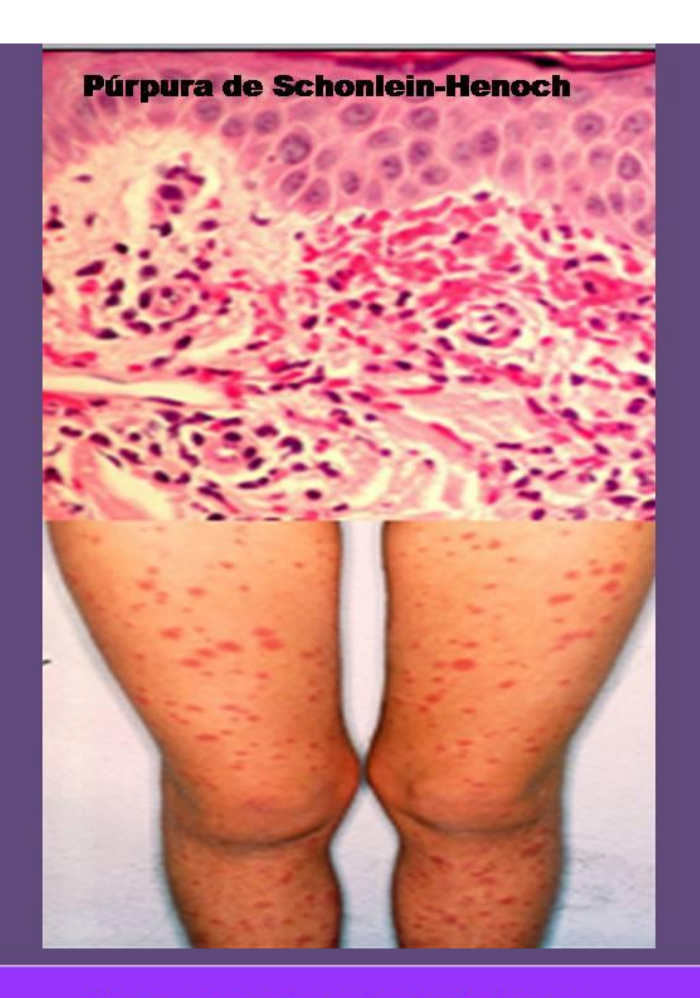

Vasculitis Leucocitoclástica
(Síndrome de Zeek)
Vasculitis Leucocitoclástica
púrpuras, eritema, les.
eritemato-papulosas

Depósitos de IGM

PURPURA ANAFILACTOIDEA DE SCHONLEIN-HENOCH







URTICARIA VASCULITIS



Mujeres con brotes de urticaria, púrpura, angioedema. Ant. obstrucción bronquial crónica. Tabaquismo. Hipotiroidismo

4A



4B



4C



Fig. 4-a-b-c.- Lesiones cutáneas en una paciente con crioglobulinemia mixta esencial que tenía Glomerulopatía Membrano-proliferativa Tipo II

VASCULITIS DE CÉLULAS GIGANTES

Este grupo, que se caracteriza por afectar a arterias de calibre grande y mediano (motivo por el cual se las denomina también "arteritis" ya que no afectan otros tipos de vasos) y en cuyas lesiones se encuentran células gigantes multinucleadas, esta constituido por dos enfermedades bien caracterizadas y conocidas que son la "arteritis temporal" o enfermedad de Horton y la arteritis de los troncos supra-aórticos o Enfermedad de Takayasu.

Arteritis Temporal (A.T.)

La A.T. es una vasculitis sistémica que afecta preferentemente a personas de la tercera edad y que tiene predilección por las ramas de las arterias carótidas, especialmente por las extracraneales (entre ellas la arteria temporal, de allí su nombre) y por las ramas oftálmicas de la Carótida interna, aunque pueden afectarse otras arterias de mediano y gran calibre, tales como arterias coronarias, renales, etc.

Epidemiología: La incidencia de la A.T. en la población general es de alrededor de 3/100.000 habitantes/año, pero cuando consideramos la población de individuos de edades superiores a los 50 años, esta se eleva a 24/100.000 habitantes/año.

Existe un ligero predominio femenino y es más frecuente en la raza blanca; de acuerdo a diversos autores, la edad media de presentación es de alrededor de los 70 años.

Historia: El primer autor que registró la descripción clínica de la enfermedad fue Hutchinson en 1890. Horton y col., en 1932, reconocieron la existencia de una arteritis con células gigantes y describieron también el síndrome clínico de la A.T.. En 1938, Jennings describió la ceguera, principal complicación de la enfermedad y en 1941, Gilmour identificó la naturaleza sistémica del proceso, al demostrar el compromiso de otras arterias extracraneanas. Por último, debemos recordar a Paullez y Hughes, que señalaron la frecuente asociación de A.T. con polimialgia reumática (P.M.R.) en 1960.

Etiología: las infecciones han sido propuestas, dado que muchos pacientes comienzan con un cuadro similar a la gripe, sin embargo todos los intentos por aislar un agente infeccioso en los tejidos lesionados (bacterias, clamydias, virus) han fracasado.

La teoría actual mas en boga considera a esta enfermedad como causada por factores genéticos y ambientales, favorecidos por la edad. La elevada frecuencia de la misma en personas de raza europea comparados con otras poblaciones y el reporte de casos familiares, sugieren la importancia de factores genéticos. Confirmando esas sospechas, varios trabajos refieren el hallazgo del antígeno de histocompatibilidad HLA DR4 en A.T. y en Polimialgia Reumática con el doble de frecuencia que en controles normales. También es más frecuente el antígeno HLA B8.

Patogenia: en cuanto a la patogenia, existen numerosas evidencias que es de tipo inmunológica. Por ejemplo, se registran niveles séricos elevados de IgG y complemento, y la inmunoflorescencia de las piezas de biopsias demuestra la presencia de inmunoglobulinas, cuando la enfermedad está en actividad. Tanto la inmunidad humoral como la celular han sido implicadas en esta afección, aunque últimamente hay evidencias de que la más importante parece ser la inmunidad celular.

Hay claras evidencias de que el infiltrado inflamatorio de las paredes arteriales represente una respuesta inmune local. Se ha podido demostrar que en esta Vasculitis existe una proliferación clonal de linfocitos TCD4 positivas en la lesión vascular, siendo al población linfocitaria predominante, existiendo escasos linfocitos B. Una fracción de estas células CD4 positivas expresan receptor para interleuquina 2 (IL2) que es una evidencia de activación reciente.

Asimismo, recientes estudios han demostrado también depleción de linfocitos TCD8 positivos en la circulación de estos pacientes.

Por otro lado, trabajos recientes indican que las células del sistema monocítico-fagocitario parecen jugar un importante papel en la patogenia de la A.T. ya que la mayoría de los monocitos circulantes en estos pacientes están activados, lo que habitualmente indica participación en una respuesta inmune. Alrededor del 80% de los monocitos que expresan la

molécula CD 68 secretan activamente interleuquina 1(IL 1) e interleuquina 6 (IL6), que son las citoquinas son promotoras fundamentales en la respuesta de fase aguda, estimulación de células T e inductoras hemopoiéticas.

La secreción de estas citoquinas pueden explicar muchas de las características clínicas de esta enfermedad, tales como fiebre, decaimiento, pérdida de peso, dolores musculares, y síntesis de reactantes de fase aguda. La elevación de la IL6 plasmática es un hallazgo típico en pacientes con A. T. en actividad y se normaliza rápidamente al comenzar tratamiento corticoideo.

Se desconoce, hasta el momento el sitio y el mecanismo de activación de los fagocitos mononucleares, desconociéndose también si dicha activación es un hecho primario o secundario a la inflamación vascular.

Los macrófagos son componentes importantes en el infiltrado vascular siendo 2 veces más abundantes que los linfocitos T, y es muy probable que sean los progenitores de las células gigantes y contribuyan a la destrucción tisular, ya que se ha constatado su capacidad de sintetizar colagenasa

Cuadro Clínico: En la mayoría de los casos, la afección comienza con síntomas inespecíficos de instalación lenta, lo cuál suele retardar el diagnóstico correcto. Las manifestaciones más frecuentes son la cefalea, que se presenta en alrededor del 75 % de los casos, el malestar general (en un 20 %) la fatiga fácil (en un 15 %) y la claudicación de la masticación (en un 12 %). Como puede apreciarse, con excepción del último síntoma, los demás son inespecíficos y no orientan al diagnóstico.

En el cuadro clínico completo de la A.T. se distinguen cuatro grupos de síntomas: los síntomas generales o constitucionales, los debidos a la arteritis (locales) y los provocados por la polimialgia reumática, cuando existe esta frecuente asociación y otras manifestaciones viscerales.

Síntomas Constitucionales o Generales: Están representados por malestar general, pérdida de peso, fiebre, depresión, fatiga fácil, y como dijimos constituyen la principal forma

de presentación de la enfermedad, confundiendo a veces este cuadro con enfermedades consuntivas como neoplasias o infecciones crónicas.

Recordar, sin embargo, que en algunos pocos casos el comienzo puede ser agudo, brutal, con cefalea violenta y aparición de complicaciones oculares graves e irreversibles.

Síntomas focales producidos por la Arteritis: La cefalea es la manifestación clínica más frecuente (alrededor del 75 % de los casos). Suele ser continua a lo largo del día, aunque puede presentar exacerbaciones nocturnas. Puede ser generalizada o localizada al área afectada (región temporal) y a menudo presenta irradiaciones al cuello, a la cara, a las mandíbulas o a la lengua.

Otro síntoma localizado importante es la claudicación mandibular, que se caracteriza por dolor y dificultad para masticar en la región del músculo masetero y tiende a ser bilateral, dificultando a veces incluso la articulación de la palabra. Aunque es una manifestación muy sugestiva de A.T. recordemos que también puede presentarse en pacientes de amiloidosis, otras formas de vasculitis e incluso en aterosclerosis de la carótida externa.

La ausencia de pulso, el dolor y el engrosamiento y endurecimiento de la arteria temporal a la palpación son características que permiten sospechar la enfermedad, pero solo se presentan en la mitad de los casos. Otros signos menos frecuentes en el trayecto de la arteria temporal son el eritema e infiltración periarterial, la alopecía y la aparición de ulceraciones necróticas.

Manifestaciones oculares: Ellas representan el mayor riesgo en la evolución de esta enfermedad, caracterizándose por su aparición brusca y por ser con frecuencia irreversibles. Sin embargo, la ceguera, que es la complicación más grave, puede ser precedida por algunos síntomas de alerta que deben imponer de inmediato la necesidad de tratamiento corticoide: amaurosis y diplopía transitorias, parálisis óculomotoras, ptosis palpebral y movimientos oculares dolorosos deben considerarse síntomas de alarma.

La ceguera puede resultar como complicación final de alguno de los tres procesos isquémicos siguientes:

1) Neuropatía isquémica anterior aguda o seudo-papilitis hemorrágica por lesión de las arterias ciliares posteriores.

2) Neuropatía óptica retrobulbar aguda secundaria a isquemia de la porción retrobulbar del nervio óptico, y;

3) Oclusión de la arteria central de la retina.

Manifestaciones arteríticas extracraneales: En alrededor del 10 % de los casos, la arteritis compromete arterias extracraneales, pudiendo afectar:

El cayado aórtico y los troncos supra-aórticos, produciendo un síndrome del arco aórtico (enfermedad sin pulso) similar al de la arteritis de Takayasu, que se manifiesta por sintomatología isquémica neurológica o de los miembros superiores o más raramente por una disección aórtica o por insuficiencia de la válvula aórtica o por aneurismas torácicos o abdominales.

Las arterias de los miembros superiores, responsables de la claudicación intermitente de un brazo, de un fenómeno de Raynaud unilateral o bilateral, y de la ausencia de pulsos desde distintos niveles de un miembro superior.

También pueden comprometerse las arterias de miembros inferiores, donde pueden producirse variadas obstrucciones.

Pueden también afectarse las arterias coronarias, mesentéricas, renales y esplénica, que se manifiestan por los correspondientes síndromes isquémicos de cada uno de esos órganos. En estos casos, la naturaleza inflamatoria del proceso arterial solo puede ser demostrada histopatológicamente, pero puede ser sostenida cuando se obtiene mejoría clínica mediante tratamiento con corticoides, así como por el aspecto angiográfico, que se caracteriza por la sucesión de estenosis cerradas, afiladas, regulares y segmentos sanos intercalados, con preferente compromiso de las porciones proximales de los gruesos vasos arteriales.

Manifestaciones reumatológicas: La más importante es la denominada Polimialgia reumática (P.M.R.). Se trata de un síndrome clínico de etiología desconocida, que afecta a pacientes de más de 50 años y se caracteriza por dolores musculares proximales, de las

cinturas pelviana y escapular, con compromiso periarticular de esas zonas y rigidez matinal, acompañados de síntomas generales como fiebre prolongada, malestar general, anorexia y pérdida de peso. Se trata de una inflamación sinovial y de los tejidos periarticulares y musculares, como puede observarse en los estudios radioisotópicos y por T.C. articular.

La relación de este proceso con la A.T. se basa en la frecuente asociación de los mismos, ya que alrededor del 50 % de los pacientes con A.T. presentan manifestaciones clínicas de P.M.R. y alrededor del 50 % de los pacientes con cuadro clínico de P.M.R. presentan los cambios histopatológicos típicos en la biopsia de A.T., aún sin que existan síntomas clínicos. La P.M.R. responde bien a bajas dosis de corticoides, en tanto que la presencia de A.T. sólo responde a dosis inmunosupresoras durante períodos más prolongados. El laboratorio muestra las mismas alteraciones que en AT, con enzimas musculares normales.

Aparte de este típico síndrome, los pacientes afectados de A.T. pueden presentar otras manifestaciones reumatológicas, tales como rigidez dolorosa de región cervical, artritis de rodillas o de tobillos, y aún raramente, compromiso de las articulaciones Interfalángicas.

Manifestaciones Viscerales: dentro de estas se describe cierto compromiso hepático, que ocurre en 25% de casos y consiste en aumento de fosfatasa alcalina y a veces también de Transaminasas, quedando demostrada su relación con la vasculitis, pues se normalizan con el tratamiento de ésta.

Otro proceso visceral encontrado en algunos casos son las tiroideopatías de tipo inmune que pueden encontrarse en un bajo porcentaje de pacientes. También se han publicado casos con compromiso de tubo digestivo, tanto de intestino delgado como colon y de los órganos genitales femeninos (ovarios, miometrio, mamas).

Alteraciones de Laboratorio: El aumento de la velocidad de sedimentación que generalmente es superior a 80 mm en la 1ª hora, es el signo biológico más constante de esta enfermedad. Ella se acompaña de un aumento del nivel de proteínas reactantes de fase aguda (fibrinógeno, proteína C reactiva, haptoglobina, glucosamina) y de anemia

normocítica y normocrónica (propia de enfermedades crónicas) a veces pronunciada. Suele haber aumento de α_2 globulinas y más raramente hipergamaglobulinemia.

A veces se puede observar manifestaciones biológicas de colestasis como resultado de una hepatitis granulomatosa, que puede ser una manifestación poco frecuente de esta enfermedad.

La exploración inmunológica solo muestra, en algunos casos, complejos inmunes circulantes, con ausencia de factores antinucleares y de factor reumatoideo.

Ya hemos mencionado el aumento de IL6 plasmáticas cuando hay actividad.

Anatomía Patológica: La histopatología de la A.T. consiste en una panarteritis de las arterias de mediano y gran calibre, con infiltración de todas las capas de la pared arterial por células mononucleares, polimorfonucleares y eosinófilos, entre los cuales pueden encontrarse algunas células gigantes multinucleadas tipo Langhans. La capa media arterial es la más afectada, con severa destrucción de las fibras musculares lisas e interrupción de la limitante elástica interna y proliferación pronunciada de la íntima, que lleva a la obstrucción de la luz arterial. La inmunoflorescencia muestra depósitos de IgG y/o C3 en lámina elástica Interna. Aunque la arteria temporal es la más frecuentemente afectada, pueden enfermar otras arterias extracraneanas como la arteria vertebral, la maxilar inferior, la oftálmica y la ciliar posterior, siendo mucho más rara la afectación de ramas arteriales intracraneanas.

Debemos recordar que la afectación es segmentaria, alternando zonas enfermas con zonas indemnes, por lo cual debe resecarse segmentos largos de arteria para su estudio adecuado. (2 a 4 cms)

Diagnóstico: El diagnóstico se basa en el cuadro clínico compatible, la eritrosedimentación elevada, los signos de obstrucción arterial mediante Eco-Doppler y las lesiones características en la biopsia arterial. El diagnóstico diferencial se plantea con la arteritis de Takayasu cuando afecta a los troncos supra-aórticos, pero la arteritis temporal ocurre en pacientes añosos, en tanto que la arteritis de Takayasu incide en mujeres jóvenes.

Criterios diagnósticos de Arteritis Temporal (ACR 1990)

1) Comienzo después de los 50 años.
2) Cefalea nueva o distinta a anteriores.
3) Anormalidades de la arteria temporal: dolor, induración, inflamación.
4) Eritrosedimientación mayor de 50 ml en primera hora.
5) Biopsia compatible.

Se necesitan al menos tres criterios.

Sensibilidad 93.5 % Especificidad 91.2 %.

Formas Clínicas: Según los síntomas predominantes se distinguen las siguientes:

Formas febriles puras: El síntoma fiebre domina el cuadro clínico.

Formas pseudo-neoplásicas: El adelgazamiento pronunciado, unido a aumento de fosfatasa alcalina sugiere la existencia de una neoplasia.

Formas reumáticas: El cuadro clínico está dominado por las manifestaciones articulares y musculares.

Formas oculares: Sin muchas manifestaciones previas, aparecen las manifestaciones oculares antes descriptas.

Tratamiento: Los corticoides constituyen el tratamiento de elección en la A.T., debiendo administrarse en dosis inicial de 40 a 60 mgr/día. Esta dosis debe mantenerse hasta alcanzar la remisión de los síntomas, que generalmente se consigue rápidamente, desapareciendo el dolor y la fiebre, con rápida mejoría del apetito y del estado general. Luego se disminuye la dosis a razón de 5 mgr semanales, hasta llegar a la dosis mínima capaz de mantener al paciente sin síntomas, dosis que suele oscilar entre 5 y 20 mgr/día de prednisona, y que debe mantenerse por lo menos durante un año para evitar recidivas. Así tratada, el pronóstico de la enfermedad es bueno, pues suele curar en casi todos los casos. Las complicaciones oculares suelen ser resistentes al tratamiento con corticoides, lo mismo que las manifestaciones intracraneanas y viscerales (torácicas y abdominales) que generalmente ocurren en períodos avanzados, por falta de diagnóstico oportuno, motivo por

el cual insistimos en la necesidad del diagnóstico precoz, para lo cual debemos recordar siempre esta enfermedad en sujetos ancianos con manifestaciones cefálicas compatibles.

En pacientes que presentan complicaciones oculares, pueden utilizarse pulsos endovenosos de metilprednisolona en dosis de 1 gr c/12 hs. y durante 5 días, continuando luego con prednisona oral 20 mgr/día, con este esquema se han conseguido recuperaciones de la visión de un ojo afectado (poco probable con otros tratamientos) y la prevención del compromiso del otro ojo. Este tratamiento debe comenzarse lo más precozmente posible, siendo conveniente su iniciación antes de las 36 hs de aparecido el compromiso ocular.

Se han empleado otros inmunodepresores en el tratamiento de la AT (Azatioprina, Metotrexate) pero los resultados han sido pobres.

Enfermedad de Takayasu

Es una arteritis inespecífica de células gigantes que afecta grandes y medianas arterias, especialmente a la aorta y sus ramas, con tendencia a producir obstrucción de los vasos comprometidos.

Epidemiología: Es una enfermedad rara, con una incidencia de aproximadamente 2 casos / millón de habitantes / año.

La edad de máxima incidencia oscila entre los 15 y 30 años, y tiene un notable predominio por el sexo femenino, en proporción de 9 / 1 con respecto al masculino.

Dado que las primeras descripciones se hicieron en mujeres orientales, se pensó que era una enfermedad privativa de la raza amarilla, pero actualmente se sabe que su distribución es mundial y que afecta a todas las razas.

Historia y Sinonimia: El primer caso fue descrito en 1761 por Morgagni, en la autopsia de una paciente de 40 años en la que durante su vida se había observado ausencia de pulsos radiales. Posteriormente Davy en 1839 y Savory en 1856, describieron sendos casos clínicos típicos de la enfermedad. En 1908, Takayasu, llamó la atención acerca de cambios inusuales encontrados en la retina de una mujer joven en una presentación clínica. En la discusión que siguió a esta presentación, otros dos médicos japoneses, Onishi y Kagoshima

asociaron esas lesiones retinianas con la ausencia de pulsos radiales de la paciente, concluyendo que se trataba de una enfermedad arterial sistémica.

A través de los años, esta enfermedad ha recibido numerosas designaciones, entre las que podemos mencionar las siguientes: síndrome de Martorell-Fabré, síndrome del cayado aórtico, enfermedad sin pulso, coartación inversa de aorta, aortitis femenina juvenil, etc.

Etiopatogenia: La etiología de la arteritis de Takayasu es desconocida, pero existen algunas observaciones interesantes respecto a su posible causa, implicándose especialmente a agentes infecciosos. El más sospechado es el bacilo de la tuberculosis, ya que en algunas series más del 50 % de los pacientes tienen claros antecedentes bacilares, aunque habitualmente sin manifestaciones activas en el momento del diagnóstico. Sin embargo, no se ha podido demostrar la presencia del bacilo en las lesiones. En otras series, se ha encontrado antecedentes de infección estreptocóccica reciente, también en más de la mitad de los pacientes, pero esta asociación no aparece en la mayoría de los informes. Por otra parte, se ha observado en esta afección varias alteraciones inmunológicas, como inmunoglobulinas elevadas, anticuerpos dirigidos contra distintos componentes de la pared arterial, etc.. Asimismo, se han descripto algunos antígenos de histocompatibilidad con alta incidencia en la enfermedad, como el HLA-DW12, DR2 y BW52, y se han descripto casos en gemelos homocigotos, por lo cual parece tener importancia el factor genético.

La ausencia de antígeno DR1 (¿Protector?) favorecería aparición de la enfermedad (Khraishi)

Considerando el gran predominio femenino, se efectuaron estudios hormonales en algunas series, encontrándose aumento de la excreción de estrógenos por orina, a pesar de lo cual no está bien definido el rol de estas hormonas en la enfermedad.

Existen claras evidencias que la enfermedad de Takayasu es producida por mecanismos inmunes, tanto por asociaciones clínicas como por datos de laboratorio. Numerosos estudios han demostrado la asociación con colagenopatías tales como LES, enfermedad de Still y amiloidosis.

Con respecto al laboratorio, suelen detectarse niveles elevados de gammaglobulinas, inmunocomplejos circulantes y factor reumatoideo +, así como altos niveles de anticuerpos anti-aórticos no específicos.

Con respecto a la inmunidad celular, suele detectarse aumento de linfocitos TCD4 y disminución de CD8. Se ha demostrado también la presencia de perforinas, marcador de actividad de células Nutural Killer en tejido enfermo.

Teniendo en cuenta los conceptos arriba vertidos, podríamos sugerir que se trata de un síndrome en el cual, algunos de los factores infecciosos, actuando sobre un organismo femenino genéticamente predispuesto, podrían desencadenar reacciones inmunes capaces de generar el proceso inflamatorio de la pared arterial responsable de esta enfermedad.

Manifestaciones Clínicas: De acuerdo a la mayoría de los autores que se han ocupado del tema, se acepta que el cuadro clínico de esta vasculitis presenta dos períodos o fases: un primer período agudo, inflamatorio o pre-oclusivo y un segundo crónico u oclusivo, aunque debemos dejar aclarado que con frecuencia la primera fase puede pasar inadvertida o ser confundida con procesos infecciosos o virales.

Primera fase (aguda o inflamatoria): Esta fase se caracteriza por manifestaciones sistémicas inespecíficas, tales como fiebre, sudoración nocturna, pérdida de peso, decaimiento, malestar general, mialgias y artralgias. Al no haber manifestaciones específicas que orienten hacia el aparato vascular, se piensa como dijimos en procesos infecciosos y muy pocos pacientes son diagnosticados correctamente en esta etapa.

A continuación se pasa a un estado de aparente normalidad, que suele durar aproximadamente unos 8 años, hasta que aparecen las manifestaciones de la;

Segunda fase (crónica u oclusiva): La sintomatología de esta fase es producida por la oclusión arterial, dependiendo por lo tanto de cuál o cuales sean las arterias ocluidas.

La mayoría de los pacientes presentan síntomas de insuficiencia arterial crónica de miembros superiores, que se manifiestan en forma de claudicación ante esfuerzos o movimientos prolongados y con ausencia de pulsos en las arterias y presencia de soplos en

alguna región de las mismas. A veces puede presentarse fenómeno de Raynaud con sus fases características: pálida o isquémica, cianótica o anóxica y rubicunda o reactiva.

La oclusión de las carótidas o del sistema vertebrobasilar puede manifestarse con diversos síntomas neurológicos, entre los que podemos mencionar los vértigos, cuadros sincopales, alteraciones visuales (escotomas, cegueras pasajeras, disminución de la agudeza visual) y en casos más avanzados, cuadros de accidente vascular cerebral (trombosis) con las consiguientes hemiparesias, hemiplejias, afasias, hemianopsias, etc.

Se ha descrito en estos pacientes una postura inusual, caracterizada por flexión de cuello con la cara mirando hacia abajo, en un intento de reducir la isquemia encefálica. En más de la mitad de los casos se suele encontrar hipertensión arterial, destacándose la necesidad de tomar la tensión en los miembros inferiores dada la gran frecuencia del compromiso de las arterias de miembros superiores que produce disminución o abolición de la tensión en ellos. La patogenia de esta hipertensión es posiblemente compleja incluyendo mecanismos tales como pérdida de distensibilidad arterial por el proceso y con frecuencia isquemia renal por enfermedad de las arterias renales. Otro mecanismo que puede estar involucrado es la pérdida de sensibilidad del seno carotídeo cuando se encuentra esta zona afectada por la enfermedad.

El compromiso isquémico de miembros inferiores es muy raro, contrastando con la tromboangeitis obliterante (enfermedad de Buerger) en la cual las lesiones obstructivas se presentan en miembros inferiores, siendo muy raras en los superiores y predomina notablemente en los hombres.

Por parte del corazón, se han descrito casos de insuficiencia aórtica, pericarditis y más raramente miocarditis. Con alguna frecuencia se observa signos clínicos y paraclínicos de isquemia miocárdica (alrededor de 15 % de los casos) dependientes de compromiso de las arterias coronarias en su nacimiento.

En una paciente nuestra, mujer de 32 años que consultó por angor de esfuerzo y en el examen se constató ausencia de pulsos y tensión arterial en ambos miembros superiores, con prueba ergométrica severamente positiva al esfuerzo mínimo, con angor y desnivel (-)

de ST de 4 mm. al pretender efectuarle un estudio cinecoronariográfico, se produjo un paro cardíaco irreductible, demostrando el estudio necrópsico severo compromiso aórtico y del ostium de la coronaria izquierda.

Todos los procesos cardíacos antes citados pueden en algunos casos llevar a la insuficiencia cardíaca.

La afectación de los vasos pulmonares es poco frecuente, pero cuando el compromiso es extenso puede provocar hipertensión pulmonar. Se han señalado también algunos casos con compromiso intersticial pulmonar. Ambas situaciones pueden, por vía de la hipertensión pulmonar, terminar en cuadros de insuficiencia cardíaca derecha.

Otras manifestaciones menos frecuentes son las cutáneas (eritema nudoso y úlceras cutáneas en extremidades inferiores) y las articulares (artralgias y/o artritis).

Fondo de ojo: Las alteraciones más comunes de la retina son los cambios producidos por la hipertensión arterial asociada.

Las alteraciones descriptas por Takayasu (pequeños aneurismas y anastomosis arteriovenosas) se observan en la tercera parte de los pacientes. Los estudios actuales indican que las anastomosis A.V. se producen por isquemia y no por vasculitis.

En algunas ocasiones pueden desarrollarse cataratas y daños isquémicos de las estructuras anteriores del ojo.

Formas Clínicas: Aunque la enfermedad ataca preferentemente al arco aórtico y las arterias que nacen de él, puede también afectar la aorta torácica descendente y la abdominal, con o sin participación del arco aórtico.

Esto hace que puedan distinguirse cuatro formas clínicas o tipos de la enfermedad. El Tipo I es la forma clásica de compromiso del arco aórtico y sus ramas. El Tipo II, es la forma que compromete aorta torácica descendente y abdominal, en tanto que el Tipo III es una forma combinada de Tipos I y II y se denomina Tipo IV cuando cualquiera de las forma indicadas presenta compromiso evidente de las arterias pulmonares. La variedad más frecuente es la Tipo III.

Causas de Muerte: En dos series clínicas grandes, la causa más común de muerte fue la insuficiencia cardíaca seguida del infarto de miocardio y en tercer lugar la muerte súbita. Menos frecuentemente ocurrió por insuficiencia renal y accidentes vasculares cerebrales.

Exámenes paraclínicos de Valor Diagnóstico

Laboratorio: En la fase aguda suele haber eritrosedimentación acelerada, discreta leucocitosis y presencia de otros reactantes de fase aguda, tales como proteína C reactiva y exosaminas. En la fase crónica puede encontrarse discreta anemia, ligero aumento de la eritrosedimentación y aumento de gammaglobulinas, con aumentos de IgA, IgG e IgM. El factor reumatoideo y los factores antinucleares son negativos, en tanto que los anticuerpos ANCA-P y AECA pueden ser positivos.

Radiología: Los exámenes radiológicos son importantes en la evaluación de pacientes con ateritis de Takayasu. En las placas directas de tórax puede haber datos sugestivos que incluyen signos de dilatación aórtica, irregularidades en la aorta descendente, dilatación de arteria pulmonar, hilios engrosados, distintos grados de agrandamiento cardíaco y escotaduras costales similares a las de la coartación de aorta (signo de Roesle) por circulación colateral.

Es más destacable el valor de la angiografía en el diagnóstico y evaluación de severidad de esta enfermedad. Actualmente lo ideal es la arteriografía digital computarizada por sustracción de imágenes, por su menor riesgo y por permitir estudios de mayor cantidad de vasos (panarteriografía). Los hallazgos incluyen estenosis u obstrucción completa de diversos vasos arteriales y de circulación colateral, pudiendo presentarse también aneurismas fusiformes y saculares. Los vasos más frecuentemente afectados son las subclavias, la aorta descendente, las renales y las carótidas. Recientemente, en una serie se señaló la presencia de lesiones en la arteria pulmonar en casi el 50 % de los casos.

Eco-cardiografía y Doppler: Son métodos de gran utilidad para diagnóstico y seguimiento de estos pacientes, por su inocuidad y por permitir diagnosticar obstrucciones, aneurismas y disecciones, lo mismo que la angioresonansia.

Histopatología: En definitiva, es la biopsia arterial la que aporta la total certeza diagnóstica. Esta afección se caracteriza por ser una panarteritis de las grandes arterias elásticas, con infiltración de todas las capas de la pared arterial por células mononucleares y gigantes. Los hallazgos incluyen proliferación de la íntima, disrupción de las láminas elásticas, fibrosis más o menos intensa y vascularización de la media. Se pueden encontrar aneurismas de diverso tamaño, pero la disección y la hemorragia son poco frecuentes. La localización de las lesiones originan las distintas formas clínicas antes descriptas, estando actualmente bien documentado el compromiso de la arteria pulmonar y sus ramas en muchos pacientes.

Estas lesiones predisponen a trombosis arteriales que, cuando son agudas, provocan la necrosis isquémica del órgano irrigado por esa arteria, cosa que no ocurre en los procesos crónicos por formación de colaterales suficientes.

Diagnóstico y Diagnóstico Diferencial: Cabe plantearse el diagnóstico de arteritis de Takayasu ante una paciente joven que presente síntomas de insuficiencia vascular de miembros superiores o Sistema Nervioso Central (claudicación de brazos, vértigos, síncopes, trastornos oculares, etc.) con pulsos deficitarios, discrepancias en la tensión de ambos miembros o ausencia, soplos vasculares, angor con signos de isquemia, etc. El diagnóstico se confirma por el hallazgo de los signos característicos en los estudios angiográficos, que deben ser completos (panarteriografía) para poder evaluar bien la extensión y severidad del proceso, aunque no son patognomónicos, y, cuando es posible, mediante estudio de una biopsia arterial adecuada, único método seguro.

Los criterios diagnósticos de Enfermedad de Takayasu son:

- Criterio Obligatorio: menor de 40 años de edad

- Criterios mayores: Lesión de arteria suclavia { izquierda / derecha }

Hipertensión arterial

Insuficiencia aórtica

- Criterios menores: Eritrosedimentación acelerada

Malestar al palpar carótidas

Afección de grandes arterias (aorta)

Sensibilidad 85%

El diagnóstico diferencial: Se plantea con las arteriopatías siguientes:

Aterosclerosis obliterante: Esta diferenciación puede ser difícil en caso de arteritis localizadas, especialmente en pacientes con factores de riesgo para esa enfermedad, aunque el hecho de que la arteritis ocurre en mujeres jóvenes hace más difícil la confusión, lo mismo que la ausencia de pulsos en miembros superiores, que es excepcional y mucho más tardía en aterosclerosis.

Arteritis sifilítica: Actualmente excepcional la aortitis luética tenía gran tendencia a producir aneurismas saculares de cayado, sin compromiso habitual de pulsos, ocurriendo en pacientes con larga evolución de su enfermedad (períodos terciario y cuaternario).

Arteritis Temporal (Enfermedad de Horton): Esta arteritis ocurre habitualmente en pacientes añosos, de más de 60 años, no existen antecedentes tuberculosos y afecta fundamentalmente a las arterias cefálicas distales, comprometiendo grandes vasos solamente en el 10 % de los casos, contrariamente a lo que ocurre en el Takayasu.

Tromboangeitis obliterante (Enfermedad de Buerger): Afección propia de hombres jóvenes, grandes fumadores y con mayor incidencia en la raza judía, sus lesiones afectan principalmente las arterias y venas de miembros inferiores, siendo poco frecuentes, el compromiso renal, coronario y de miembros superiores.

Evolución y pronóstico: Ya hemos mencionado, al hablar de cuadro clínico, la característica evolución por fases de la enfermedad, a lo cual debemos agregar que durante el período crónico, que generalmente se desarrolla de forma lenta, pueden presentarse episodios de reagudización con aparición de las complicaciones trombóticas tan peligrosas de la enfermedad. El pronóstico en general es malo, teniendo en cuenta que no disponemos aún de un tratamiento realmente efectivo y seguro.

Evaluación de la actividad de Arteritis de Takayasu: la determinación del grado de actividad del proceso inflamatorio en esta enfermedad es un problema de difícil solución, pues se ha podido comprobar que muchos de estos pacientes no tienen signos biológicos de estado inflamatorio (eritrosedimentación acelerada, Proteína C reactiva o fibrinógeno aumentados etc.) y sin embargo el estudio de biopsias o piezas quirúrgicas muestran arterias con procesos inflamatorios en actividad. Por lo tanto, es difícil decidir el tratamiento a realizar cuando no hay evidencias de actividad, siendo en estos casos de gran ayuda los estudios angiográficos y biopsias.

Tratamiento: Debemos distinguir el tratamiento patogénico de la enfermedad y el tratamiento de sus complicaciones (Hipertensión Arterial, insuficiencia aórtica, insuficiencia cardíaca) dislipemias, insuficiencia renal, etc.

El tratamiento patogénico se hace fundamentalmente en base a corticoides.

Los corticoides son generalmente efectivos para suprimir los síntomas inflamatorios de la fase aguda y de las reagudizaciones de la fase crónica. Sin embargo, no está demostrado que sean capaces de prolongar la vida de estos pacientes.

Estudios recientes sugieren que el tratamiento con prednisona en dosis de ataque de 30 mgr. diarios, durante 3 semanas, bajando luego la dosis a razón de 5 mgr. por semana y manteniendo de forma prolongada una dosis de sostén de 5 a 10 mgr/día, previene las complicaciones vasculares y aumenta la sobrevida. No obstante, se requieren observaciones más numerosas y prolongadas para confirmar estas observaciones. No hay en la literatura evaluaciones de real valor respecto a la acción de los citostáticos, que en algunos ensayos no parecen ser mejores que los corticoides. El tratamiento médico general y en especial de la hipertensión arterial es importante, pues la hipertensión contribuye notablemente a agravar la arteriopatía y a producir descompensación cardíaca. Para ello son sobre todo útiles los inhibidores de la ECA, ya que suelen ser hipertensiones hiperreninémicas. Es conveniente también el estudio del perfil lipídico y su tratamiento en caso de anormalidades, para evitar la complicación ateromatosa, frecuente en estos

pacientes. Deben evitarse las drogas que contienen ergotamina y los estrógenos, por sus efectos deletéreos demostrados.

La cirugía vascular está indicada en casos seleccionados, evitando intervenir en períodos de agudización. Se aconseja no usar prótesis artificiales pero se han registrado éxitos con injertos vasculares en By Pass coronarios.

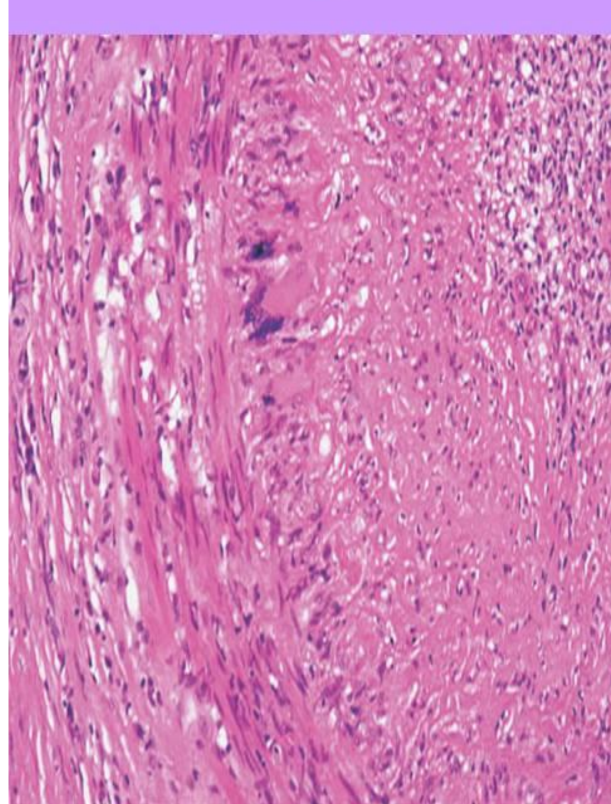
Se han utilizado también ciclofosfamida y metotrexate con resultados favorables en algunos casos donde el uso de corticoides no fue efectivo.

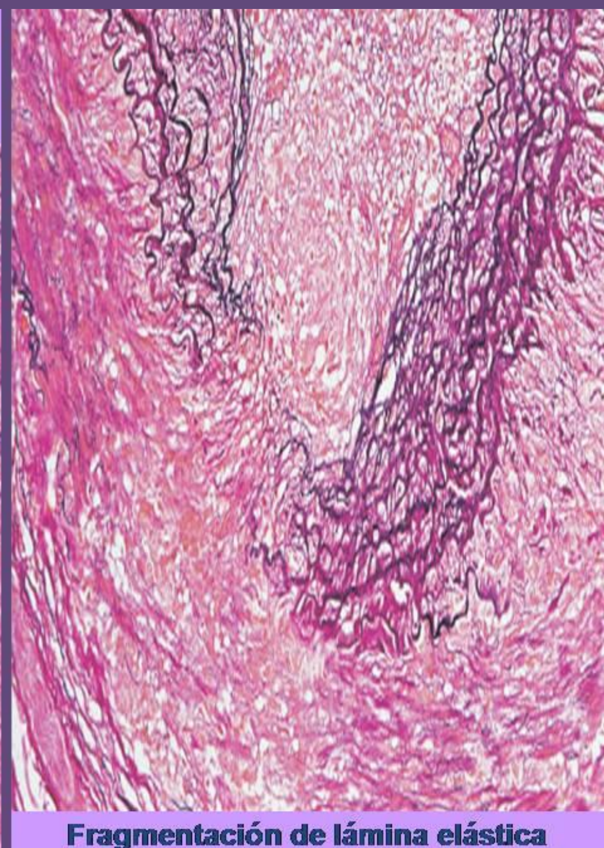
ARTERITIS TEMPORAL



Arteritis de cél. gigantes. Afecta arterias de mediano y gran calibre, occipital o faciales. Adultos mayores, Femeninos. Febrícula. Severo dolor de cabeza

Infiltrados crónico con cél. gigantes en la íntima y la media





Fragmentación de lámina elástica interna



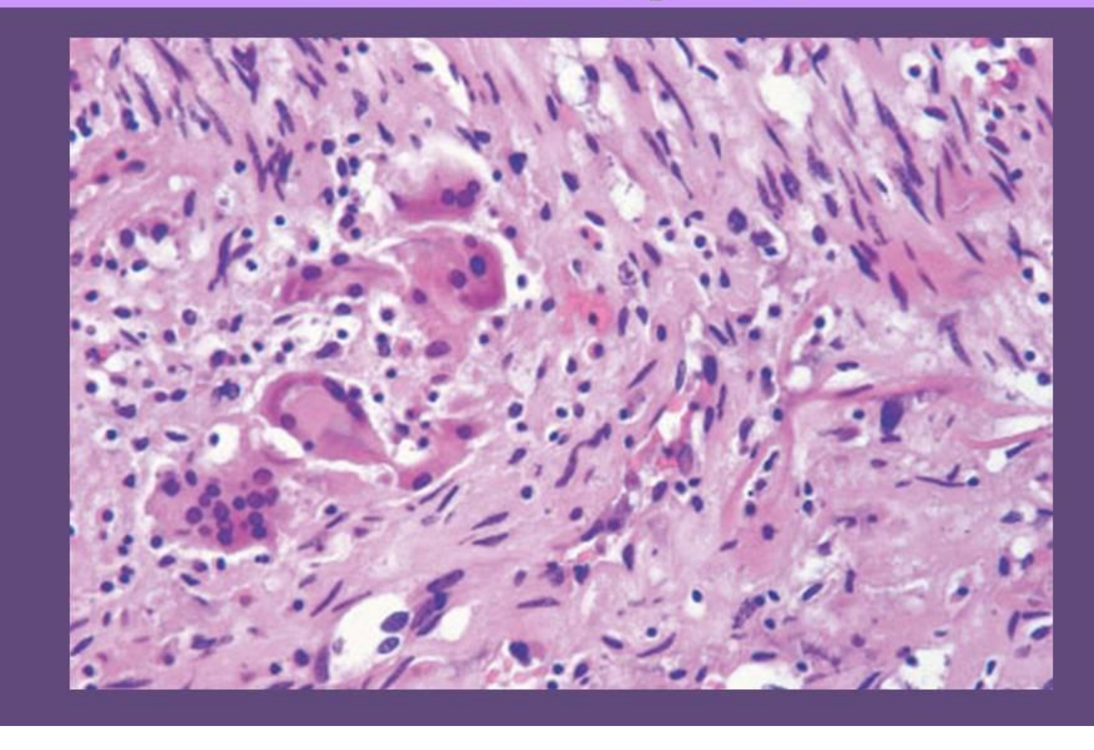
ARTERITIS DE TAKAYASU
(Enf. s/pulso)

Nódulos inflamatorios ulcerados

Flevitis sup.
púrpura



Infiltrado granulomatoso
Con Células Gigantes



VASCULITIS GRANULOMATOSAS

Se distinguen actualmente tres tipos de vasculitis primarias con formación de granulomas intra y extravasculares, a saber:

La Vasculitis granulomatosa alérgica de Churg y Strauss, la Granulomatosis de Wegener y la Granulomatosis linfomatoide, de las cuales nos ocuparemos a continuación.

Vasculitis Granulomatosa Alérgica (Churg y Strauss)

Se trata de una vasculitis sistémica, con afectación de los vasos de diversos órganos, cuyas características fundamentales son:

1) Clínicamente, la asociación con asma severo y eosinofilia.

2) Histopatológicamente, afecta vasos de diversos tipos y calibres (arterias musculares, venas, arteriolas y vénulas) con formación de granulomas intra y extravasculares, y frecuente compromiso de vasos pulmonares.

Historia: Hasta mediados de siglo, esta enfermedad era confundida y englobada en las P.A.N.. Sin embargo, ya en 1923 Ophüls destacó la presencia de granulomas y eosinófilos cuando existía vasculitis pulmonar, estableciendo asimismo la asociación con asma y eosinofilia periférica. En 1951, Churg y Strauss definieron los parámetros anatomoclínicos de esta Vasculitis, separándola claramente de la P.A.N.

Etiopatogenia: Si bien los mecanismos patogénicos presuntivos de la vasculitis parecen ser similares a los de las P.A.N., es decir, provocados por complejos inmunes que se depositan en las paredes vasculares, su asociación con asma, eosinofilia e IgE elevada, sugiere la posibilidad de que se trate de pacientes atópicos, de lo cual podría inferirse que sería una afección similar a la P.A.N. pero con respuesta modificada por las características atópicas de estos sujetos. Las manifestaciones clínicas del asma en general preceden a las de vasculitis, que suelen aparecer cuando aquel se vuelve severo e intratable, pero con menor frecuencia ocurre cuando el asma mejora o desaparece. Al contrario de la P.A.N., el antígeno HBs no se encuentra nunca en esta vasculitis.

Epidemiología: La granulomatosis alérgica es una enfermedad rara, siendo difícil definir su prevalencia e incidencia. Sin embargo, en una serie constituyó el 30 % de todas las vasculitis sistémicas necrotizantes primarias. La edad de comienzo de los síntomas (promedio) es alrededor de los 44 años y tiene un leve predominio masculino de 1.3 a 1.

Cuadro Clínico: Las manifestaciones clínicas de esta vasculitis tienen bastantes semejanzas con las de P.A.N., pero debemos destacar la elevada frecuencia (96 %) de manifestaciones pulmonares y cardíacas (38 %) y las lesiones menos comunes del riñón y el S.N.C. en comparación con la P.A.N.

Manifestaciones Respiratorias: Como lo expresamos, éstas se presentan en la casi totalidad de los pacientes, y consisten en asma e infiltrados pulmonares generalmente múltiples y bilaterales.

El asma presenta algunas particularidades: los antecedentes de atopía familiar son poco frecuentes (alrededor del 10 % de casos), es de tipo tardía del adulto y aparece generalmente algunos años antes de la vasculitis (entre 0 y 30 años, con promedio de 2 años).

La aparición precoz de la vasculitis parece de mal pronóstico.

Los infiltrados pulmonares son frecuentes, y se manifiestan por imágenes infiltrativas bilaterales múltiples, de bordes imprecisos, más o menos simétricos, que asientan en cualquier zona de los campos pulmonares, siendo generalmente transitorias. Más raramente las opacidades pueden ser micro o macronodulares. estos infiltrados están constituidos especialmente por eosinófilos, y el lavado broncoalveolar revela un aumento muy importante del porcentaje de estas células. Pueden observarse adenopatías hiliares y a veces derrame pleural.

El comportamiento de las manifestaciones respiratorias es variable después de la aparición de la vasculitis: a veces se agravan y otras mejoran o aún desaparecen, aún sin tratamiento corticoide.

Manifestaciones Cardiovasculares: Son bastante frecuentes y graves, siendo, para algunos autores, la causa de muerte en alrededor del 50 % de casos. Los estudios necrópsicos indican aún mayor frecuencia de lesiones (alrededor del 65 % de casos).

Los cuadros que puede originar son:

1) Insuficiencia Cardíaca por miocardiopatía granulomatosa o isquémica.

2) Insuficiencia Coronaria Aguda.

3) Pericarditis Serofibrinosa, y;

4) Excepcionalmente, Miocardiopatía restrictiva, con fibrosis subendocárdica, que plantea las relaciones que pueden existir entre esta vasculitis y el síndrome hipereosinofílico de Loffler.

La hipertensión arterial es frecuente, presentándose en alrededor del 50% de los casos.

Manifestaciones Digestivas: La vasculitis del tracto digestivo se traduce por dolores abdominales y dos complicaciones importantes: hemorragias digestivas y perforaciones. El estómago y el intestino delgado son los órganos digestivos más frecuentemente afectados, aunque el colon puede también comprometerse.

Estas manifestaciones ocurren en 40 % de pacientes.

Las hemorragias suelen ser menos severas que en la P.A.N. (tal vez por la frecuencia de aneurisma) y las perforaciones ocurren como complicación de úlceras gástricas o intestinales producidas por procesos isquémicos provocados por la Vasculitis.

Manifestaciones neurológicas: las neuropatías periféricas, preferentemente mononeuritis múltiple, ocurren en alrededor de 70% de pacientes, siendo su presencia muy sugestiva para sostener este diagnóstico. Las neuropatías de pares craneanos son menos frecuentes, siendo la neuritis isquémica óptica la más común. El SNC es raramente afectado.

Manifestaciones Renales: El compromiso renal es menos frecuente y menos severo que en la P.A.N.. Cuando existe, se trata habitualmente de una glomerulopatía focal y segmentaria con síndrome nefrótico, pero raramente lleva a insuficiencia renal.

Estas manifestaciones ocurren en alrededor del 33 % de los casos.

La biopsia renal puede mostrar también una infiltración intersticial por eosinófilos.

Ultimamente se ha llamado la atención de casos con G.N.R.P.

Manifestaciones Reumáticas: son muy frecuentes pero generalmente poco severas, y consisten en artralgias y mialgias.

Manifestaciones Cutáneas: Ocurren en alrededor de 2/3 de los casos, y consisten en lesiones purpúricas y nodulares. La púrpura es producida por vasculitis leucocitoclástica, especialmente venular, característica de las vasculitis por hipersensibilidad, poco común en la P.A.N., en tanto que los nódulos están constituidos por granulomas extravasculares e infiltrados eosinofílicos, que no existen en la P.A.N.

Los pacientes con S.C.S. y G.W. pueden desarrollar lesiones nodulares subcutáneas similares a "nódulos reumatoides" en las superficies de extensión de codos y rodillas y pueden conducir a errores diagnósticos iniciales ya que el S.C.S y la G.W. pueden presentar:

1) artralgias o artritis de grandes articulaciones
2) Factor reumatoide positivo
3) Esos falsos nódulos reumatoides descriptos como lesiones papulonecróticas y que son idénticos a los nódulos descriptos por Churg y Strauss en otros tejidos (corazón, pulmones, bazo)

Manifestaciones Generales: Cuando ocurren adelgazamiento y fiebre persistente en un asmático, debemos sospechar la aparición de esta vasculitis.

Exámenes Complementarios: Los exámenes paraclínicos útiles para el diagnóstico son el laboratorio, la angiografía y la biopsia. Los hallazgos angiográficos solo confirman el diagnóstico genérico de vasculitis, sin permitir especificar su tipo, aunque la escasez de aneurismas hace sospechar esta entidad en contra de P.A.N.. La radiografía simple de tórax puede mostrar los típicos infiltrados, imágenes micro y macronodulares múltiples, adenomegalias hiliares, derrame pleural y cardiomegalia.

Laboratorio: Los análisis de sangre suelen mostrar habitualmente eritrosedimentación acelerada y leucocitosis moderada con neutrofilia. Más específica es la eosinofilia, que suele ser variable, apareciendo en algún momento de la evolución de la vasculitis, lo mismo que el aumento de IgE y ANCA-P(+).

Biopsia: Los órganos preferidos para efectuar biopsias cuando se sospecha esta vasculitis son los músculos y los pulmones, por su mayor positividad de lesiones típicas. Debe preferirse las zonas con mayor evidencia de enfermedad.

Las lesiones que afectan generalmente vasos de menos de 500 μ de diámetro, consisten en infiltración vascular con formación de granulomas intra y extravasculares. las células de los infiltrados son especialmente eosinófilos.

Diagnóstico y Diagnóstico Diferencial: El diagnóstico positivo se hace cuando un paciente, con antecedentes asmáticos de comienzo tardío presenta síntomas sistémicos, con eosinofilia sanguínea e infiltrados pulmonares y con biopsia compatible.

Criterios diagnósticos y Churg – Strauss.

1) Asma bronquial crónica.
2) Infiltrados pulmonares inestables.
3) Eosinofilia mayor a 10 %.
4) Mono o polineuropatía.
5) Sinusitis aguda o crónica.
6) Biopsia con granulomas eosinófilos.

Se necesitan al menos 4 criterios.

Sensibilidad 85 %. Especificidad 99.7 %.

El diagnóstico diferencial suele plantearse con la P.A.N. y con la granulomatosis de Wegener. Las diferencias con la primera las hemos consignado en la descripción clínica e histopatológica. En cuanto a la granulomatosis de Wegener, recordemos que suele tener manifestaciones rinosinusales, que los infiltrados pulmonares suelen ser basales y tienden a cavitarse y que suele tener compromiso renal más severo.

Otros procesos a diferenciar son la sarcoidosis (recordar componente adenopático importante), la aspergilosis alérgica y otros infiltrados pulmonares con eosinofilia, tales como el síndrome larva migrans, para la cual la biopsia será de gran valor.

Evolución y Pronóstico: Librada a su evolución natural es una enfermedad mortal en poco tiempo. Actualmente con los tratamientos disponibles, el pronóstico ha mejorado notablemente, siendo comparable al de las P.A.N. HBS negativas.

Evolución: según algunos autores, es posible distinguir en su evolución tres fases:

1) Fase prodrómica, caracterizada por una afección alérgica (especialmente asma o rinitis alérgica) que puede durar meses o muchos años.
2) Fase de eosinofilia e infiltración tisular eosinofílica (en pulmones, corazón, tubo digestivo y otros)
3) Fase vasculítica con compromiso sistémico de diversos vasos (arterias, arteriolas, vénulas, etc.) comprometiendo diversos órganos como se describió.

Pronóstico: la tasa de sobrevida, que sin tratamiento es del 5% a los 5 años, ha mejorado notablemente con el uso de corticoides siendo actualmente del 60%. Las causas de muerte más frecuentes son las cardíacas (IAM, Insuficiencia cardíaca, etc.) alrededor del 50%, siguiéndole las complicaciones digestivas y renales

Tratamiento: Se realiza con corticoides en dosis inmunosupresoras (1 a 2 mgr/kgr/día), que habitualmente es efectivo.

La ciclofosfamida parece ser igualmente efectiva, y debe usarse en los casos que no responden a los corticoides. La azatioprina es menos eficaz. La plasmaféresis es un tratamiento útil, asociada a corticoides, en casos muy severos que no ceden con el tratamiento corticoideo aislado.

Aunque habitualmente los pacientes afectados con S.C.S. responden bien a corticoides, un número de ellos requieren el empleo de Ciclofosfamida, especialmente aquellos que presentan neuropatías, afectación miocárdica, isquemias gastrointestinales o nefropatías refractaria a corticoides, y en los raros casos de afectación de S.N.C. En estos

casos es mejor tratar al paciente agresivamente con agentes citotóxicos desde el principio, teniendo en cuenta los mejores resultados obtenidos por diversos autores.

Si bien la desaparición de la eosinofilia es un hecho que con frecuencia ocurre a los pocos días de instaurar tratamiento con corticoides, no siempre garantiza que la vasculitis esté controlada, y la evolución debe estudiarse con la evaluación clínica de signos de actividad junto con la determinación de los reactantes de fase aguda, que resultan siempre más seguros como estrategia de vigilancia evolutiva.

Granulomatosis de Wegener

Esta enfermedad, de etiología desconocida y de patogenia inmune, se caracteriza por un cuadro anatomoclínico constituido por vasculitis necrotizante con granulomas intra y extravasculares que afectan especialmente vías aéreas superiores e inferiores y riñones y, menos frecuentemente, piel, articulaciones y sistema nervioso.

Historia: Fue Klinger, en 1931, quién refirió en la literatura médica el primer caso compatible con el diagnóstico de esta enfermedad, pero fue Wegener quién, en dos publicaciones realizadas en 1936 y 1939, estableció claramente las características de la enfermedad, separándola como una entidad definida. En 1954, Fahez, Leonard, Godman y Churg, definieron los criterios clínicos e histopatológicos para el diagnóstico de la afección y en 1966, Carrington y Liebow identificaron las formas limitadas de granulomatosis, sin compromiso renal. Entre 1968 y 1973 pudo establecerse, por estudios de Norton, Aldo y Fauci el valor terapéutico de los agentes citostáticos en esta enfermedad.

Epidemiología: Es una enfermedad poco frecuente, siendo difícil determinar su prevalencia e incidencia reales, pero en la literatura se han reportado cientos de casos. La edad media de presentación es alrededor de 40 años, con máxima frecuencia en 4ª y 5ª décadas de la vida, pero puede ocurrir a cualquier edad. Tiene un leve predominio masculino con una relación aproximada de 3 a 2.

Etiopatogenia: La causa de esta granulomatosis permanece desconocida, pero el compromiso anatomoclínico primario del aparato respiratorio sugiere el posible papel

etiológico de algún agente (patógeno o antígeno) inhalado. Sin embargo, hasta el momento no ha podido demostrarse la presencia de ningún germen o antígeno ambiental.

Si bien no se descubrió aún ningún antígeno incitante, existen pruebas claras de aumento de reactividad del sistema inmune, tales como la característica elevación de la IgG y la IgA y el aumento de los linfocitos B circulantes (Cupps, T.R. y Fauci, A.S.).

La teoría patogénica más en boga en el momento actual sugiere que se trata de un proceso de hipersensibilidad de las vías aéreas, en el cuál la secuencia de acontecimientos sería: un agente incitante (bacteria o antígeno) produciría aumento de IL8 y TNFα, los cuales estimularían a neutrófilos genéticamente predispuestos, produciendo la exteriorización (en su membrana) de la DR3 (Proteinasa 3) lo que llevaría a la producción de anticuerpos ANCA-C (anti PR3) desencadenándose una reacción antígeno-anticuerpo, que produciría daño endotelial facilitándose el depósito de inmunocomplejos y leucocitos lesionados en la pared vascular, con el consabido desarrollo de lesiones necrotizantes por liberación de proteasas y radicales libres de oxígeno y de un proceso granulomatoso por activación de linfocitos T y macrófagos.

Ultimamente se han demostrado depósitos de patrón granular de IgG y C3 en paredes alveolares y vasos de mediano calibre en biopsias pulmonares.

Cuadro Clínico:

Formas de comienzo: En la mayoría de los casos, la enfermedad debuta con manifestaciones de vías aéreas superiores, consistentes en obstrucción nasal, rinitis prolongada con secreciones mucopurulentas y a veces hemorrágicas, sinusitis, otalgias y otitis y laringitis. Más raramente puede comenzar por alteraciones aisladas del estado general: decaimiento, fiebre, adelgazamiento, o por manifestaciones cutáneas tales como úlceras o nódulos subcutáneos.

En su evolución, las alteraciones nasales suelen producir ulceraciones de la mucosa, invasión de senos paranasales y destrucción de los huesos propios de la nariz con deformación nasal en silla de montar. El compromiso de los senos paranasales es de

variable gravedad, desde formas banales a formas extensivas con necrosis ósea e invasión de regiones vecinas como órbitas, etc.

Asimismo puede extenderse hacia la faringe, comprometiendo trompas de Eustaquio y produciendo otitis de diversa intensidad.

El compromiso laríngeo subglótico puede producir obstrucciones a veces severas.

Posteriormente, o a veces desde el comienzo, se produce **compromiso pulmonar** que es casi constante, ya que ocurre en un 95 % de casos.

Los síntomas son inespecíficos: tos seca persistente, tenaz, disnea, dolores torácicos y a veces hemóptisis.

El examen físico pulmonar no suele revelar anormalidades o solamente permite percibir algún foco de rales cuando las lesiones son superficiales, pero las radiografías y T.A.C. de tórax revelan infiltrados únicos o múltiples, generalmente bilaterales a veces nodulares, cuya característica típica es la evolución hacia la cavitación, tomando el aspecto de las lesiones bacilares. Estas lesiones se localizan preferentemente en las bases pulmonares.

Los derrames pleurales y el compromiso bronquial con estenosis y atelactasia pueden ocurrir, pero son raros.

Compromiso Renal: Ocurre en alrededor del 80 % de los casos, siendo de presentación tardía (3ª etapa). Se trata en la mayor parte de los casos de una glomerulopatía rápidamente progresiva, con formación de crecientes epiteliales, que evoluciona rápidamente a la insuficiencia renal. En pocos casos puede tratarse de una glomerulopatía proliferativa focal, con poca repercusión funcional. Lesiones de vasculitis de pequeños vasos y lesiones de nefritis intersticial granulomatosa pueden encontrarse raramente.

Lesiones Cutáneas: Según diversos autores, estas lesiones ocurren en alrededor del 50 % de casos, y consisten en púrpuras, nódulos subcutáneos habitualmente dolorosos y especialmente úlceras en sacabocados.

Manifestaciones Articulares: Ocurren también en alrededor del 50 % de los casos, y consisten sobre todo en artralgias múltiples, sin verdadero compromiso artrítico. No se han descrito deformidades ni otras secuelas articulares. En algunos raros casos las manifestaciones articulares pueden preceder en meses a las otras manifestaciones sistémicas.

Manifestaciones Neurológicas: Se detectan en el 25 % de pacientes, siendo más frecuente el compromiso del sistema nervioso periférico, con patrones de mononeuritis múltiple o de polineuritis.

La afección de las estructuras de la base del cerebro, tales como hipófisis y nervios craneanos (particularmente óptico y auditivo) secundaria a diseminación del proceso nasal y paranasal se produce con cierta frecuencia. Más raramente, pueden producirse accidentes cerebro vasculares por vasculitis de vasos intracraneanos.

Manifestaciones Oculares: Ocurren en alrededor del 25 % de casos, siendo la proptosis, seguida de inflamación de las estructuras anteriores del ojo, las alteraciones más comunes. En el 10 % de casos se producen vasculitis de los vasos ópticos. Todas estas lesiones oculares exigen urgente tratamiento, pues de lo contrario llevan a un rápido deterioro de la visión. Las lesiones inflamatorias de las estructuras anteriores del ojo consisten en conjuntivitis, uveitis, queratitis y episcleritis.

Manifestaciones Oticas: El hallazgo más común es la otitis media por obstrucción de las trompas de Eustaquio. Con menos frecuencia ocurren lesiones primarias granulomatosas del oído con otalgia, otorrea y disminución de la audición.

Manifestaciones Cardíacas: Puede comprometerse cualquiera de las estructuras cardíacas, aunque no son frecuentes.

La manifestación clínica más común es la pericarditis; se han registrado vasculitis de las arterias coronarias. Se han descrito casos con arritmias ventriculares graves, seguramente secundarias a vasculitis coronaria.

Formas localizadas o limitadas de la granulomatosis de Wegener: Este concepto, creado por Carrington y Liebow, consiste en la presencia de lesiones respiratorias altas y/o

bajas típicas, sin la coexistencia de lesiones renales, caracterizándose por un mejor pronóstico que las formas generalizadas y por responder al tratamiento con corticoides solos. En estos casos son más frecuentes las lesiones respiratorias bajas y las lesiones cutáneas.

Para sostener el diagnóstico de estas formas limitadas es preciso realizar biopsia renal, para poder descartar lesiones subclínicas, ya que se ha visto que pueden existir numerosos casos que presentan lesiones glomerulares focales sin manifestaciones clínicas, que luego pueden evolucionar a glomerulopatía difusa grave.

Exámenes Complementarios

Laboratorio: Hasta hace poco tiempo las alteraciones encontradas, tales como leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda del hemograma acompañada de eritrosedimentación acelerada, eran inespecíficas, con poco valor diagnóstico.

Actualmente disponemos de la determinación de anticuerpos ANCA, de los cuales el ANCA - C es bastante específico de esta enfermedad, de tal forma que su positividad, unida a un cuadro clínico compatible, es casi terminante, aunque siempre conviene la confirmación biópsica.

Suele haber discreto aumento de IgG, IgA e IgE. La IgM suele estar normal o algo descendida. En el 50 % de casos el factor reumatoideo es positivo y en pocos casos puede encontrarse crioglobulinas.

El análisis de orina es sumamente importante, pues pone en evidencia el compromiso renal, de gran valor pronóstico. En el 80 % de casos el sedimento es anormal, observándose microhematuria con o sin cilindros hemáticos y proteinuria. La determinación de urea, creatinina y clearence de creatinina nos informarán el grado de compromiso de la función renal.

Métodos Imagenológicos: La radiología es útil para poner en evidencia las alteraciones pulmonares y de los senos paranasales, cuyas características ya se mencionaron. La tomografía axial computada es de gran valor para evaluar las manifestaciones orbitarias

sinusales y de la base de cráneo, de manera que no dejará de solicitarse para el estudio de estos pacientes. Las arteriografías coronaria o cerebral serán necesarias cuando se sospechen vasculitis de esos órganos. El estudio radiológico renal contrastado no suele mostrar signos de interés y está contraindicado cuando existen lesiones severas.

Estudios Biópsicos: Como en toda vasculitis, el diagnóstico definitivo se basa en la demostración de las lesiones típicas de esta entidad nosológica, que consisten en una vasculitis necrotizante de pequeños vasos con formación de granulomas extravasculares y necrosis tisulares.

En la vasculitis predominan las lesiones de necrosis fibrinoide de arterias y venas pequeñas, con infiltración inicial de polimorfonucleares, seguida de mononucleares y posterior curación por fibrosis. En determinados momentos pueden encontrarse lesiones en distintos estadíos evolutivos. Los granulomas generalmente están claramente constituidos, con numerosas células gigantes, y se localizan en la pared vascular, adyacentes a ella o aún alejados. La obstrucción vascular provocada por el proceso vasculítico produce áreas necróticas de diversa extensión, particularmente en pulmón, donde llevan a la antes citada cavitación.

Ya se mencionó, al hablar de patología renal, las lesiones que pueden encontrarse en la biopsia de ese órgano. Sólo resta agregar que, mediante microscopía electrónica puede demostrarse la presencia de depósitos densos subepiteliales en la membrana basal glomerular, lo que sugiere depósitos de inmunocomplejos, pero ocurre en un bajo porcentaje de casos.

Diagnóstico: Como ya dijimos, un cuadro clínico compatible asociado a anticuerpos ANCA - C positivos casi asegura el diagnóstico, pero la única prueba irrefutable es la biopsia, que en estos pacientes puede hacerse en mucosa nasal, piel y pulmones (mediante toracotomía mínima), ésta última es la más rentable por ser la que ofrece mayor positividad y especificidad.

La biopsia renal es de gran valor pronóstico, por lo antes expresado.

Criterios diagnosticos de Wegener (ACR 1990)

1) Inflamación oral o nasal con secreciones nasales purulentas y/o hemorrágicas.
2) RX de tótax anormal (nódulos, infiltrados cavidades)
3) Sedimento urinario anormal. (microhematuria y/o cilindros hemáticos)
4) Biopsia típica.

Se necesitan al menos dos de los cuatro criterios.

Sensibilidad 88 % Especificidad 92 %.

Diagnóstico Diferencial: En el período de comienzo suele confundirse con rinitis crónicas de otras causas, siendo la biopsia la única forma de diferenciarla del ocena y de otros procesos locales, tales como el granuloma maligno de la línea media o centro-facial de Stewart, rara afección, también de comienzo nasal pero mucho más destructiva, ya que provoca perforaciones óseas en toda dirección, inclusive de piso de fosas nasales. Esta afección se caracteriza histológicamente por la presencia de granulomas ricos en histiocitos y sin lesiones de vasculitis.

En su fase pulmonar, esta vasculitis suele confundirse con procesos bacilares y micóticos o neoplásicos y con la vasculitis linfomatoide de Liebow, que estudiaremos luego y que no tiene manifestaciones respiratorias altas.

Evolución y Pronóstico: sin tratamiento (evolución natural) la evolución es subaguda y habitualmente mortal en el término de 6 meses a 2 años, falleciendo el 90% de los pacientes en ese lapso de tiempo, en las formas generalizadas con compromiso renal, que constituyen un 20% del total, tienen pronóstico menos severo y evolución crónica (Carrington y Liebow)

Esta evolución natural ha cambiado radicalmente con los tratamientos actuales que luego describiremos, pero aún debemos luchar arduamente con el problema de la reactivaciones y de las complicaciones, éstas últimas dependientes de la enfermedad y de los tratamientos. Como la granulomatosis de Wegener es una enfermedad de evolución ondulante, con períodos de exacerbaciones y remisiones, obliga a un Monitoreo estricto del grado de actividad, para lo cuál el seguimiento clínico es fundamental, complementado por los datos de laboratorio tales como los reactantes de fase aguda (eritrosedimentación y

proteína C reactiva) y los títulos de anticuerpos ANCA C, que no se modifican con las infecciones siendo por tanto más específicos de activación. El análisis de orina y las pruebas de la función renal (urea, creatinina, clearence) son de gran valor para evaluar la evolución de la lesión renal.

Los métodos imagenológicos (RX, TAC, RMN) son también de gran utilidad en el seguimiento de estos pacientes, ya que nos permiten evaluar la extensión de las lesiones rinosinusales y pulmonares.

Complicaciones: en Etiopatogenia hemos indicado que algunos autores teniendo en cuenta, el carácter inflamatorio de la enfermedad y la mayor incidencia en períodos invernales, han sugerido la posibilidad de que la enfermedad sea producida por algún agente infeccioso y de que estos agentes sean los responsables de la exacerbaciones y recidivas. Uno de los gérmenes involucrados ha sido el estafilococo dorado, cuyas toxinas actuarían, como antígenos capaces de desencadenar el mecanismo patogénico descripto, pero esto no ha sido demostrado, y últimamente han aparecido trabajos que parecen descartar esta teoría.

Otra situación distinta que debemos tener siempre presente, es el riesgo de complicaciones infecciosas en esta enfermedad, hecho bastante frecuente. Los responsables de estas complicaciones son, por un lado, la injuria tisular de los tejidos con defectos inmunológicos provocadas por la terapéutica inmunosupresora. Estos procesos infecciosos ocurren sobre todo en vías aéreas superiores (sinusitis, faringitis, otitis) y en vías aéreas inferiores (neumonías) y los gérmenes más frecuentemente involucrados son estafilococos, seudomona, hemófilus, neumococos, algunos hongos como cándida o aspergillus, bacilo de Koch y neumocistis Carinii.

Estas infecciones ocurren sobre todo cuando se realizan tratamientos combinados de larga duración con corticoides y Ciclofosfamida, de tal forma que es aconsejable, en el momento actual, realizar corticoterapia en días alternos o citostáticos como droga única.

Otra complicación a tener en cuenta es la hematuria, que puede ser de origen glomerular cuando existe compromiso renal, o deberse a una cistitis hemorrágica provocada

por la Ciclofosfamida, cuestión que deberá dilucidarse para realizar el tratamiento correcto (investigar glóbulos rojos dismórficos y presencia de cilindros hemáticos, citoscopía, etc.)

Tratamiento: Como queda dicho, el tratamiento actual de las formas sistémicas de granulomatosis de Wegener debe efectuarse con ciclofosfamida asociada a corticoides. La ciclofosfamida debe administrarse por boca, en dosis de 1 a 2 mgr/kgr/día y la prednisona en dosis de 1 mgr/kgr/día, durante 6 a 8 semanas; después se comienza reducción progresiva de prednisona (5mgr cada 5 días) hasta eliminarla totalmente, manteniendo la ciclofosfamida a igual dosis durante un año después de lograda la remisión.

Sin embargo los últimos trabajos indican la conveniencia de cursos más cortos (3 meses) de ciclofosfamida para evitar sus frecuentes efectos tóxicos (cistitis hemorrágica, cáncer de vejiga, linfomas o leucemias, infecciones oportunistas) reemplazando la misma por Metotrexate o Azatioprina y consiguiéndose resultados similares, ya que la remisión se obtiene casi siempre en los tres primeros meses de tratamiento.

Por supuesto que durante el tratamiento con ciclofosfamida debe controlarse el hemograma por el peligro de leucopenia con neutropenia, para evitar infecciones oportunistas. Cuando existe intolerancia o surgen efectos secundarios severos, tales como cistitis hemorrágica, puede reemplazarse la ciclofosfamida por azatioprina, que suele mantener la remisión lograda.

Cuando hay compromiso renal severo por glomerulopatía rápidamente progresiva, debe tratarse con pulsos de ciclofosfamida (4 mgr/kgr/día endovenoso) durante 3 o 4 días y luego continuar con la dosis oral antes indicada más el corticoide.

Con el tratamiento combinado de corticoides y ciclofosfamida de la forma descripta se logra un 90% de mejorías con remisión en el 75% de pacientes. En aquellos casos en que no hay respuesta o cuando aparecen efectos tóxicos que impiden continuar este tratamiento, se han empleado otros esquemas terapéuticos. La asociación de corticoides + metotrexate (0,15 a 0,30 mg/Kg/semana) ha producido buenos resultados en manos de algunos autores (75% de mejorías y 65% de remisiones) por lo cuál sería una alternativa muy razonable, dada su menor toxicidad. Debe vigilarse la incidencia de neumonía por

neumocistis, por lo cual algunos autores aconsejan suministrar profiláticamente Trimetoprima – Sulfametoxazol 1 comprimido diario o día por medio durante el tratamiento.

Otra opción terapéutica actual es el uso de IgEV (400 mg/Kg/día durante 5 días) que se cree actuarían bloqueando los anticuerpos ANCA-C, habiendo trabajos que indican buenos resultados (Jaine y col. lograron 19 remisiones completas que se mantenían al año en 26 pacientes tratados). Por último, debemos mencionar la ciclosporina que se emplea en dosis de 5 a 10 mg/Kg/día y que ha sido de utilidad sobre todo cuando se realiza transplante renal en pacientes que mantenían algún grado de actividad.

En todo paciente con G.W. refractario al tratamiento debe investigarse infección oportunista ya que es la causa más frecuente de esta situación.

GRANULOMATOSIS LINFOMATOIDE (LIEBOW, 1972)

Esta enfermedad, descripta por Liebow y col. en 1972, es muy poco frecuente (se han descrito unos 200 casos en la literatura mundial) tiene una edad media de comienzo de 48 años y un ligero predominio masculino (1,5 a 1). Histológicamente se caracteriza por una vasculitis granulomatosa, angiocéntrica y angiodestructiva, multiorgánica, con infiltración de células linfocitoides y plasmocitoides atípicas.

Etiopatogenia: Su causa es desconocida y no existen evidencias que sugieran un papel importante de los inmuno-complejos. Como este proceso tiene, como veremos, un amplio espectro, se discute si se trata de una afección inflamatoria por hipersensibilidad con rasgos neoplásicos o de una neoplasia primaria con reacción de hipersensibilidad asociada.

Espectro patológico de la Granulomatosis Linfomatoide: Esta enfermedad, que hasta la fecha sigue siendo un verdadero enigma, abarca un amplio espectro, que oscila entre una forma poco agresiva, denominada **"Vasculitis granulomatosa linfocitaria benigna"**, pasando por la forma clásica de **"Granulomatosis Linfomatoide"** y llegando a la forma más maligna de **“neoplasia linfoproliferativa"** florida. El proceso puede comenzar siendo benigno para luego adquirir agresividad y transformarse en un linfoma invasor, o persistir con sus características originales, lo cual hace difícil establecer un pronóstico acertado. Esto se dificulta más ya que la enfermedad puede aparentar benignidad en algunas lesiones (por ejemplo en piel) en tanto es francamente maligna en otras localizaciones (pulmón o S.N.C.).

Cuadro Clínico: Generalmente comienza con manifestaciones sistémicas como fiebre, malestar general, decaimiento y pérdida de peso. Las manifestaciones orgánicas más frecuentes son las respiratorias y las neurológicas, siguiendo luego las dermatológicas.

Aparato Respiratorio: Los síntomas respiratorios están presentes en el 100 % de los casos y consisten en tos, disnea y dolor torácico y menos frecuentemente espectoración hemoptoica o verdaderas hemoptisis, que pueden ser graves y aún mortales. El examen respiratono puede evidenciar anormalidades como submatidez y estertores en las bases pulmonares, lugar donde suelen predominar las lesiones.

Manifestaciones Neurológicas: Ocurren en la tercera parte de casos y consisten en alteraciones del S.N.C., que pueden involucrar cualquier sector del cerebro o el tronco cerebral. Las neuropatías periféricas son menos frecuentes.

Manifestaciones Cutáneas: Se presentan en alrededor del 30 % de casos y ocurren en cualquier momento de la evolución de la enfermedad. Consisten en máculas eritematosas y/o placas induradas, que se localizan sobre todo en miembros inferiores y manos, a veces en abdomen.

Otras Manifestaciones: En algunos casos pueden encontrarse hepatomegalia, esplenomegalia y adenopatías.

La causa de muerte más frecuente es la enfermedad respiratoria progresiva, que lleva a insuficiencia respiratoria o, en ocasiones, a hemorragia pulmonar masiva, cosa que puede suceder especialrnente cuando ocurre transformación maligna.

Otras causas de muerte son las manifestaciones neurológicas y las complicaciones infecciosas secundarias a la quimioterapia.

Exámenes Complementarios

Laboratorio: En el 50 % de los casos se observa leucocitosis con neutrofilia y en el 20 % leucopenia. Cuando hay linfocitosis debe sospecharse transformación neoplásica. No suele haber anemia ni aceleración importante de la eritrosedimentación.

Generalmente las inmunoglobulinas son normales, pero a veces puede haber elevación policlonal leve.

En los pacientes con manifestaciones neurológicas, el 50 % tiene L.C.R. normal, y en el otro 50 %, las alteraciones descriptas, aisladas o combinadas, incluyen aumento de la presión, aumento de proteínas, pleocitosis leve y presencia de células "atipicas".

Estudios Imagenológicos: Las radiografias de Tórax brindan casi siempre información útil. El patrón más típico consiste en infiltrados múltiples basales bilaterales de tamaño variable.

Pueden detectarse derrames pleurales y cavilación en alrededor del 30 % de los casos. No hay adenopatías hiliares.

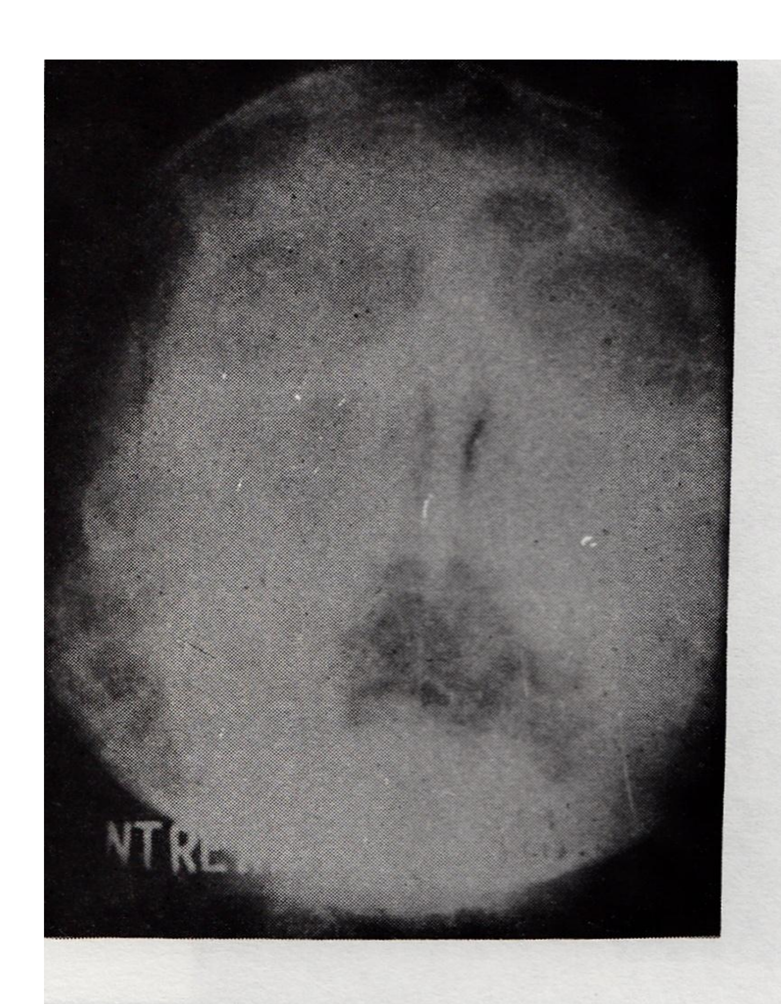
Cuando hay compromiso del S.N.C. la arteriografia cerebral muestra estenosis y obstrucciones arteriales provocadas por la vasculitis.

Estudios Biópsicos: La histopatología se caracteriza, como dijimos, por una vasculitis granulomatosa angiocéntrica y angiodestructiva, que hace díficil el reconocimiento del vaso afectado, con infiltración de células linfomatoides y plasmocitoides atípicas que forman granulomas. La microscopia electrónica avala el origen linfoide de estas células. Los lugares más adecuados para biopsia son piel, pulmones y riñones, los cuales a pesar de no sufrir alteraciones severas, casi siempre presentan una infiltración intersticial franca por las células linfomatoides referidas, y menos frecuentemente, la angeítis destructiva.

Diagnóstico v Diagnóstico Diferencial: El diagnóstico positivo solo puede ser confirmado por biopsia, ya que no hay otras alteraciones específicas. El diagnóstico diferencial se plantea con afecciones pulmonares tales como la granulomatosis alérgica de Churg y Strauss, la granulomatosis de Wegener, los linfomas pulmonares, la sarcoidosis, la T.B.C., etc. Los datos diferenciales surgen de los datos clínicos y biópsicos estudiados en cada enfermedad.

Evolución y Pronóstico: La enfermedad, sin tratamiento, lleva a la muerte en menos de 3 años, cualquiera sea su forma, pues se ha visto que la forma linfocitaria benigna no tratada se transforma en las formas más severas. El compromiso neurológico marcado, la rápida progresión de las lesiones pulmonares y la progresión citológica a neoplasia (atipía celular) son signos de mal pronóstico, aún con tratamiento.

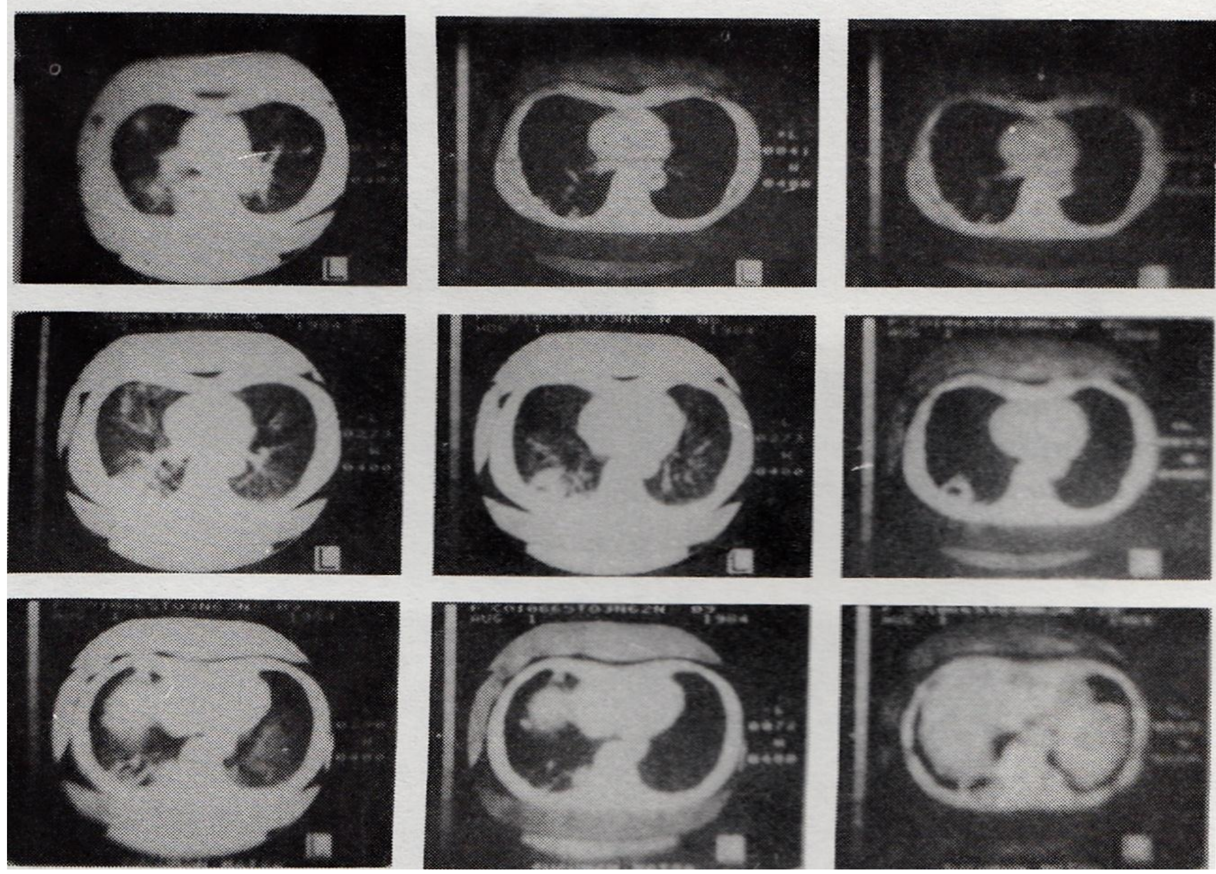
Tratamiento: El tratamiento actual se realiza de la misma forma que el de la granulomatosis de Wegener, ya que se ha visto que los conicoides sólo producen escasas mejorías pasajeras, sin remisiones durables. Los diversos autores consultados opinan que la combinación ciclofosfamida + conicoides es la más útil y segura para lograr remisiones prolongadas cuando se realiza tratamiento precoz, es decir, antes de la transformación neoplásica, en cuyo caso deberá aplicarse los planes terapéuticos empleados en los linfomas.

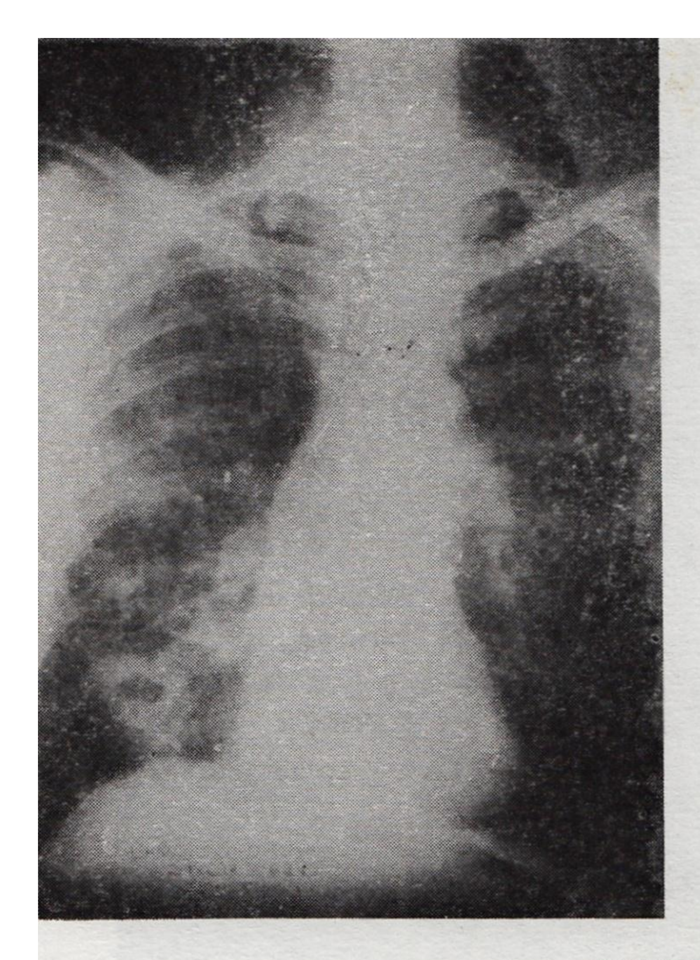


Paciente de 63 años con

Granulomatosis de Wegener

Sinusitis maxilar y obstrucción nasal y Tac. de torax. (ambas Fotos)

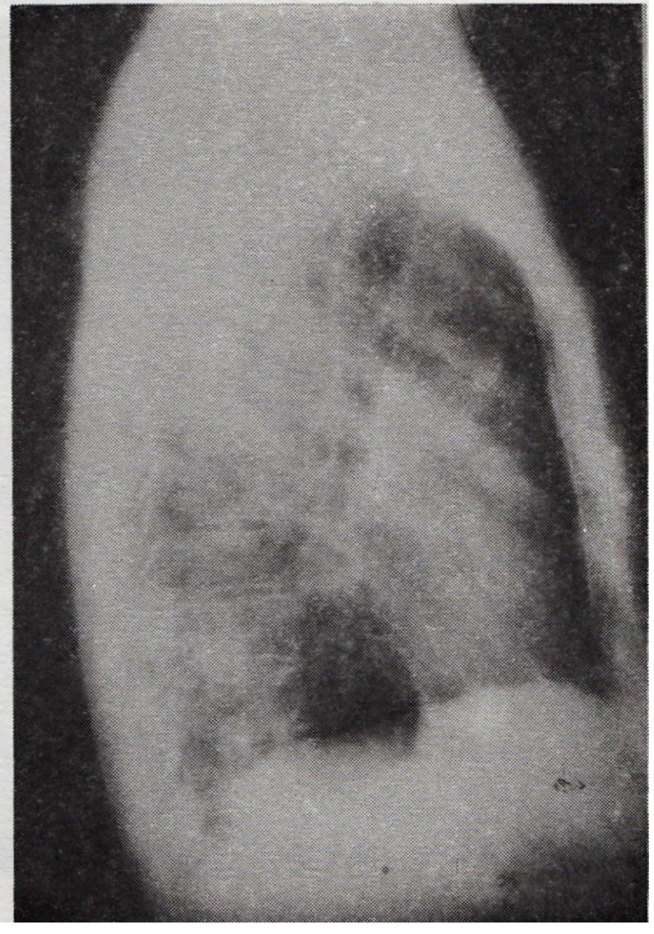




Paciente de 63 años con

Granulomatosis de Wegener

RX que muestran las típicas lesiones infiltrativas y cavitadas en lóbulo inferior derecho. (ambas Fotos)

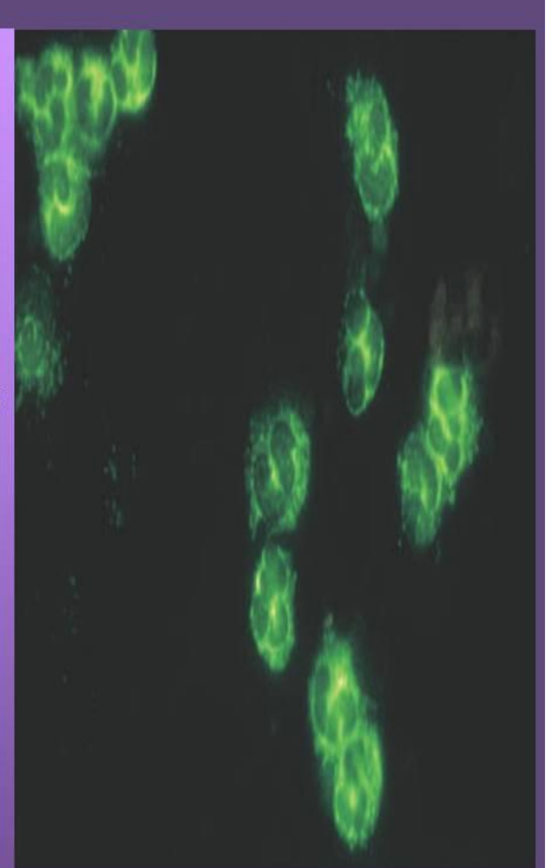




Casi siempre ANCA + pero no es suficiente para el diag., sin la clínica y la histología
Buena respuesta a los corticoides + ciclofosfamida



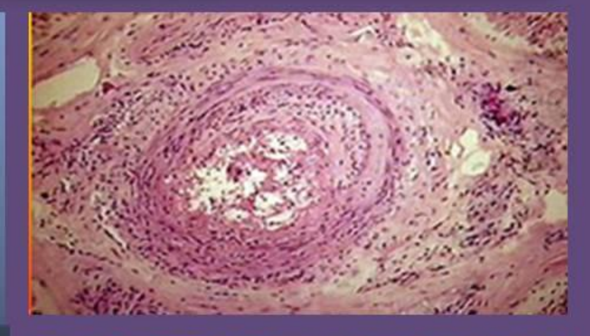
Granulomas extravasculares (nasal, oído, garganta, órbita o pulmón) en asociación con suero positivo para Ac, citoplasmáticos anti neutrofilos (c-ANCA),aparecen en los estadios tempranos de la enf. La inmunofluorescencia indirecta muestra patrones citoplasmáticos de coloración (c-ANCA)



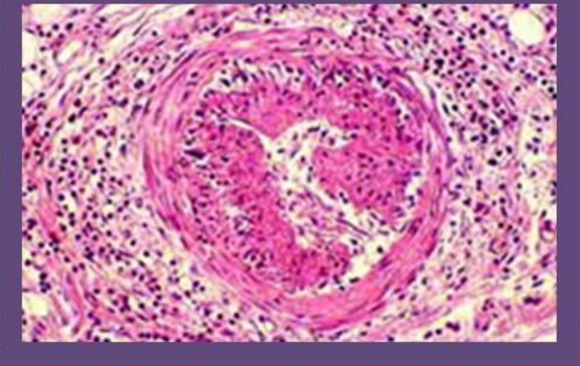
GRANULOMATOSIS ALERGICA
SX. CHURG-STRAUSS

Vasc. Necrotizante de vasos peq. y medianos.

Granuloma con eosinofilia



Afecta tracto respiratorio superior.
Historia de sinusitis aguda o crónica
Infiltrados pulmonares fugaces.
Asma.



ENFERMEDAD DE KAWASAKI (SÍNDROME MUCO-CUTÁNEO-GANGLIONAR)

Es una enfermedad aguda autolimitada, que afecta a niños de entre 2 y 12 años, bastante común en Japón donde fue descripta por Tomisaku Kawasaki en 1967, y se han comunicado gran cantidad de casos (más de 115.000 hasta 1992) pero también ha sido reconocida y descripta en todo el mundo, en niños de todas las razas, aunque con menos frecuencia.

Esta vasculitis primaria se caracteriza por las manifestaciones siguientes:

1) Congestión bilateral de conjuntivas

2) Alteraciones en las mucosas labial y bucal .

3) Alteraciones en la piel de los miembros.

4) Exantema máculo- papular (no vesicular) del tronco.

5) Adenitis no supurativa aguda de los ganglios linfáticos del cuello, y

6) Síndrome febril persistente, sostenido.

Si bien como dijimos, la enfermedad suele ser autolimitada en la gran mayoría de los casos, puede ser mortal en el 1 a 2 % de pacientes, debido al desarrollo de arteritis coronaria que puede provocar muerte súbita.

Etiopatogenia: la etiología sigue siendo desconocida, pero recientes estudios microbiológicos y especialmente inmunológicos sostienen la teoría que puede ser desencadenada por toxinas bacterianas que actúan como superantígenos con potentes propiedades inmunológicas. Diversos autores sostienen el concepto que el origen de la enfermedad puede ser infeccioso, y quizá producido por diversos agentes. Aldahami y col. comunicaron un paciente con SIDA que desarrolló E.K.

Las toxinas producirían una estimulación de linfocitos T, lo que se encuentran aumentados en la sangre, al igual que los monocitos y menos los linfocitos B. Estas células activadas producen citozinas, que actuando sobre las células endoteliales, producen la inducción de antígenos del complejo mayor de histocompatibilidad clase II con estimulación de producción de AC. AECA que alteran la permeabilidad endotelial y facilitan la migración

de células sanguíneas al interior de las paredes vasculares desencadenando el proceso inflamatorio por activación del complemento.

El aumento de IL6, FNTα y de la molécula de adhesión ICAM 1 en la fase aguda de la enfermedad parecen avalar esta teoría.

El argumento de la falta de efecto de la terapéutica con antibióticos en esta enfermedad es relativo, pues el proceso es inmunológico y necesita, para desarrollarse la producción de autoanticuerpos contra las células endoteliales que requieren unos 15 a 20 días para alcanzar niveles patogénicos.

Epidemiología: Enfermedad relativamente común en Japón, su frecuencia es creciente en Estados Unidos. Afecta a niños varones más que a mujeres (1,5 a 1) de entre meses y 12 años, siendo su edad media de presentación de alrededor de los 4 años. En nuestro país hay ya bastantes casos publicados entre ellos un estudios de 50 casos realizado en los cuatro hospitales pediátricos de Buenos Aires.

Manifestaciones Clínicas: Fiebre; suele ser el síntoma más precoz y llamativo, alcanzando la hipertermia cifras de 38 a 40º C. En general se mantiene elevada durante varios días, no responde a la antibioticoterapia (lo cual hace dudar de la posible causa bacteriana, aunque no descarta la viral) y suele descender alrededor del décimo al doceavo día del comienzo. A veces la fiebre puede ser intermitente, con varios picos diarios. El niño suele estar irritable con dolores generalizados y llanto frecuente.

Alteraciones Mucosas: Una manifestación mucosa llamativa y casi constante es la congestión conjuntival bilateral sin supuración. La mucosa labial suele estar seca, enrojecida y con fisuras, con enrojecimiento difuso de la mucosa bucal y faríngea. La lengua presenta hipertrofia papilar y se muestra roja (lengua aframbuesada).

Todas estas alteraciones mucosas son sumamente frecuentes, ocurriendo en alrededor del 90 % de casos.

Manifestaciones Cutáneas:

Extremidades: El signo inicial en las extremidades es el enrojecimiento pronunciado y llamativo de palmas de manos y plantas de pies, que ocurre en la primera semana, al final

de la cual suele observarse edema indurado de manos y pies. En la segunda semana suele ocurrir descamación membranosa de la punta de los dedos de manos y pies.

Tronco: Ocurre en esta zona una erupción maculopapular que suele iniciarse entre el 3º y 5º día de comienzo del proceso y puede progresar hacia lesiones confluentes que se resuelven hacia comienzos de la segunda semana, sin que se produzcan vesículas ni costras. Este exantema está presente en alrededor del 92 % de casos.

Adenopatías: En alrededor del 75 % de pacientes puede encontrarse adenopatías cervicales no supurativas, de aparición aguda, levemente sensibles, de 1 a 2 cm. de diámetro, que suelen desaparecer hacia el final de la 2ª semana.

Alteraciones Cardiovasculares: Con menos frecuencia estos pacientes pueden presentar síntomas y signos de disfunción cardíaca, que ocurren en la fase aguda de la enfermedad y reflejan complicaciones a veces graves. Estas alteraciones consisten en manifestaciones de insuficiencia cardíaca, que puede deberse a miocardiopatía o a lesiones valvulares agudas graves tales como insuficiencia mitral o aórtica. Asimismo, en esta fase pueden ocurrir arritmias más o menos severas, tales como extrasistolia o taquicardias paroxísticas.

Las alteraciones cardíacas tardías, se deben, en cambio, a alteraciones coronarias (arteritis) por lo general con formación de aneurismas. Estos pueden ser demostrados mediante arteriografía coronaria en alrededor del 20 % de los pacientes con Síndrome M.C.G., pero la mortalidad provocada por complicaciones (que consisten en trombosis o ruptura de esos aneurismas) no supera el 2% de casos. La trombosis de una arteria coronaria enferma (arteritis con o sin aneurisma) provoca infartos de miocardio generalmente graves, en tanto que la ruptura de un aneurisma suele provocar taponamiento cardíaco agudo fatal (si se rompe en cavidad pericardíaca). La ruptura de aneurismas que pueden producirse en otras arterias (ilíacas, mesentérica, esplénica, etc.) mucho menos frecuentes, pueden provocar hemorragias masivas. El 90 % de estas complicaciones tardías cardiovasculares ocurren entre fines de la 2ª semana y fines del 6º mes.

Otras Manifestaciones: Se han descrito numerosas manifestaciones poco frecuentes e inespecíficas, tales como artralgias y artritis, diarrea, meningitis aséptica, e ictericia leve o ligero aumento de transaminasas.

Exámenes Complementarios

Laboratorio: Frecuentemente se encuentra leucocitosis con neutrofilia y desviación a la izquierda del índice de Arneth, es decir, predominio de neutrófilos juveniles. Asimismo, suele haber eritrosedimentación acelerada, que suele superar los 100 mm en la 1ª hora, durante la fase aguda. Otro hallazgo de valor diagnóstico y pronóstico es el aumento del número de plaquetas, que cuando es pronunciado es un factor de riesgo de trombosis arteriales, especialmente coronaria. Se suele encontrar también, en el inmunoforetograma, elevación de la IgE, con un pico alrededor de los días 6º a 10º y normalización entre los 30 y 6o días.

Actualmente son de valor diagnóstico la presencia en sangre de anticuerpos ANCA-P y de anticuerpos AECA, es decir, anti células endoteliales, presentes en muchos casos, pero no siempre.

Furukawa y col. han comunicado en 1992, un aumento de moléculas de adhesión circulantes ICAM 1 coincidiendo con aumento correlativo de IL6 y de FNTα, en pacientes con EK siendo estos niveles más altos cuando coexistían lesiones vasculíticas evidentes.

Imagenología: Los métodos de diagnóstico por imagen son de utilidad para detectar las complicaciones cardiovasculares, tan importantes en la evolución de la enfermedad. Dentro de ellos es muy valiosa la ecocardiografía, que permite detectar alteraciones funcionales u orgánicas del miocardio y los aneurismas de arterias coronarias, derrames pericárdicos, etc. La arteriografía coronaria, si bien es más segura para detectar aneurismas o estenosis coronarias, siendo un método invasivo tiene mayor riesgo y debe reservarse para cuando hay gran sospecha de alteración coronaria que no puede constatarse por los otros métodos, tales como la centellografía radioisotópica y la ecocardiografía. Son también útiles la TAC, la RMN y la angioresonancia.

El electrocardiograma y la radiología convencional pueden ser útiles para detección y seguimiento de la miocarditis.

Anatomía Patológica: El estudio histopatológico revela la existencia de vasculitis de pequeños vasos en la mayoría de tejidos estudiados, y también de alteraciones en los vasos medianos y aún grandes, aunque en éstos últimos son lesiones de proliferación endotelial moderada sin consecuencias importantes, que retrogradan sin dejar secuelas.

Las arterias más frecuentemente afectadas son las coronarias que se comprometen en casi el 100 % de casos. También es frecuente la afectación de las arterias ilíacas, y menos común el compromiso de carótidas, subclavias renales, tronco celíaco y arterias pulmonares.

El compromiso arterial consiste en una panangeítis, con infiltrado inflamatorio compuesto de células mononucleares, especialmente linfocitos e histiocitos. En las zonas con compromiso severo se observa destrucción de las capas elásticas, que favorecen la formación de aneurismas, elementos frecuentes y típicos de esta vasculitis.

Las alteraciones histológicas extravasculares son poco frecuentes, pudiendo encontrarse infiltrados inflamatorios en miocardio y endocardio, causantes de miocarditis y endocarditis valvulares más o menos severas también constituidos por células mononucleares. No se observan células gigantes.

La mayoría de los autores consultados hacen hincapié en la semejanza de las lesiones de esta vasculitis con las lesiones observadas en la P.A.N. del lactante, por lo cual se sospecha que puede tratarse de una misma enfermedad con diferentes formas de presentación clínica.

Diagnóstico: El diagnóstico se basa en gran medida en las características clínicas referidas: niño menor de 12 años, con fiebre prolongada y alteraciones cutáneo-mucosas y adenopatías cervicales compatibles con los caracteres descritos. Si sumamos positividad de anticuerpos ANCA-P y/o AECA y aumento de IL6, FNT e ICAM I circulante, el diagnóstico estará confirmado. Sin embargo, no siempre ocurren las manifestaciones tan típicas. Así, por ejemplo, en fecha reciente se han descrito casos de síndromes M.C.G. en adultos

jóvenes, de manera que la edad no parece ya una condición necesaria para sostener su diagnóstico.

Criterios de diagnóstico Clínico de E.K. (America Heart Association, 1990)

1) Fiebre no justificada de más de 5 días de duración
2) Por lo menos 4 de los siguientes signos:
   a) Inyección conjuntival bilateral sin secreciones
   b) Uno de los siguientes cambio en orofaringe:
      Enantema
      Labios rojos, secos y fisurados
      Lengua aframbuesada
   c) Cambios en las extremidades
      Eritema de palmas y plantas
      Edema e induración de manos y pies
      Descamación membranosa de extremos digitales
   d) Eritema polimorfo de tronco
   e) Adenopatías agudas cervicales no supurativas (uno o más ganglios de por lo menos 1,5 cm de diámetro)

Pacientes con menos de 4 estos signos pero con anormalidades coronarias deben diagnosticarse como E.K. incompleta.

Diagnóstico Diferencial: Se plantea con numerosas afecciones sistémicas, entre las cuales podemos mencionar la escarlatina, el síndrome de Stevens - Jhonson, las sepsis por meningococos, las leptospirosis, la artritis reumatoidea juvenil de forma sistémica (enfermedad de Still) y otras virosis. Las manifestaciones propias de esas otras enfermedades y los exámenes de laboratorio y demás métodos diagnósticos nos permitirán habitualmente diferenciarlas de la afección que nos ocupa.

Evolución: Esta enfermedad cura generalmente sin complicaciones ni secuelas en un gran porcentaje de casos (más del 95 %) pero hay un pequeño número de pacientes que,

como dijimos, pueden tener graves complicaciones y aún fallecer en la fase aguda o tardíamente generalmente de muerte súbita, hecho que indudablemente ensombrese el buen pronóstico habitual. Evoluciona de forma aguda, curando habitualmente en 2 o 3 semanas, pero la posibilidad de complicaciones tardías debe hacernos cautos al emitir un pronóstico.

Pronóstico: diversos trabajos indican que son factores de mal pronóstico el sexo masculino, edad inferior de 1 año, fiebre elevada y persistente, eritrosedimentación muy acelerada, tasas elevadas de anticuerpos AECA, trombocitosis pronunciada y falta de respuesta a los tratamientos instituidos. Otro factor de riesgo severo es la presencia de denominados aneurismas gigantes (más d 8 mm de diámetro) en los estudios de Imagen de las arterias coronarias.

Tratamiento: El tratamiento de elección durante la fase aguda parece ser la aspirina, en dosis de 30 mgr/kgr/día, dividida en tomas cada 6 horas.

Los antibióticos no han dado resultados alentadores y los corticoides, según experiencias de algunos autores, parecen favorecer la formación de aneurismas, por lo cual se los contraindica. En los casos con lesiones coronarias o valvulares importantes, se indicarán los procedimientos quirúrgicos adecuados.

A partir de los trabajos de Jane Newburger (1986) que demostraron notable disminución en la incidencia de aneurismas y rápida mejoría del cuadro clínico en pacientes tratados con altas dosis de gammaglobulinas endovenosas, parece ser entre éste el tratamiento de elección en el momento actual, aconsejándose una dosis única de 2gr/kg de peso, teniendo las precauciones indicadas en tratamiento general. Wrigt (1996) aconseja, en los casos resistentes a gammaglobulinas, un pulso con metilprednisolona en dosis de 30mg/kg a pasar EV en 2 a 3 hs. con buenos resultados.

Enfermedad de Behcet

Fue el dermatólogo turco Hulusi Behcet quién descubrió, en 1937, la enfermedad que hoy lleva su nombre, compuesta por una tríada sintomatológica casi constante, consistente,

como se consigna en su descripción original, en aftas bucales, aftas genitales y uveítis con hipopion. El médico francés Touraine tiene el mérito de haber ampliado este cuadro clínico, destacando que en realidad se trata de una enfermedad polimorfa, sistémica, que puede comprometer a la mayor parte de los órganos.

Etiopatogenia: La etiología de esta enfermedad permanece desconocida, postulándose actualmente diversas teorías virales, inmunológicas y genéticas.

La teoría viral, propuesta desde el comienzo por su descubridor, promovió numerosos intentos de aislar el agente infeccioso, cosa que hasta el momento no se ha logrado.

La teoría inmunológica se basa en la demostración de complejos inmunes circulantes mediante la prueba celular de Raji y en el hallazgo de depósitos tisulares de inmunoglobulinas y componentes de complemento mediante inmunoflorescencia, que sugieren la participación de los mismos en la patogenia de la enfermedad que nos ocupa. Otro hecho que sugiere patogenia inmune, pero de tipo celular, es la existencia de citotoxicidad de las células epiteliales de la mucosa bucal mediada por linfocitos, pero este es un hallazgo inespecífico, ya que también existe en estomatitis aftosas recurrentes comunes.

La mayor incidencia de la enfermedad en los países del Mediterráneo Oriental y del Lejano Oriente, sugieren que los factores genéticos o ambientales podían ser importantes. En lo referente a factores genéticos se ha visto que los pacientes con ésta enfermedad tienen con mayor frecuencia el antígeno HLA-D5, y además parece existir una asociación entre algunos marcadores genéticos del sistema HLA y los subtipos o formas clínicas del síndrome, como la relación entre HLA-B5 y patología ocular, HLA-B12 y enfermedad mucocutánea y HLA-B27 y manifestaciones articulares (artralgias y artritis).

Epidemiología: si bien ésta afección se ha descrito en todo el mundo, su frecuencia es notablemente mayor en Medio Oriente y en el Japón donde se calcula más de un caso por 100.000 habitantes.

Los casos autóctonos descriptos en Europa y América son bastante raros. La enfermedad afecta fundamentalmente a adultos jóvenes, comenzando entre los 20 y 35

años, y predomina en el hombre (3 a 5 varones por cada mujer) aunque en América es 1 a 1.

Manifestaciones Clínicas: La enfermedad de Behcet es muy proteiforme y evoluciona por brotes de periodicidad variable. Dentro de su sintomatologia, las manifestaciones cutaneo-mucosas son casi constantes, destacándose las siguientes:

Aftas o úlceras bucales: Estas lesiones, únicas o múltiples comienzan como un área enrojecida levemente elevada, con sensación de ardor (dolor urente) seguida de necrosis superficial de la mucosa, con formación de una ulceración en “sacabocado” con fondo necrótico-amarillento, de 2 a 10 mm. de diámetro. Estas úlceras se localizan en mucosa de labios, encías y lengua y menos frecuentemente en faringe, son dolorosas y se resuelven en 1 a 2 semanas. Sin embargo, aunque con poca frecuencia, a veces se producen úlceras gigantes, de 1 a 5 cms. de diámetro, que son de difícil cicatrización, persistiendo a veces varios meses.

Aftas o úlceras genitales: Estas lesiones son también muy frecuentes, oscilando entre 65 y 88 % según distintos autores. La asociación aftosa bucal + aftosa genital constituye la denominada aftosa bipolar, muy sugestiva de esta enfermedad. Las lesiones genitales son parecidas a las bucales pero de mayor profundidad y menos recidivantes. Generalmente dejan una cicatriz que permite su diagnóstico retrospectivo.

En el hombre estas úlceras se localizan con mayor frecuencia en escroto y en el surco balano-prepucial, en tanto que en la mujer lo hacen generalmente en la bulba y menos frecuentemente en vagina o periné.

La llamada úlcera aguda de Lipschutz consiste en una úlcera gigante seguida de importante reacción inflamatoria.

Lesiones cutáneas: Se describen diversos tipos de lesiones cutáneas tales como pápulas, vesículas, pústulas asépticas, foliculitis, forúnculos, piodermitis y abscesos. Otro acompañante algo frecuente es el eritema nudoso, presente en alrededor del 33 % de casos, y que a diferencia de los de otras etiologías, puede ulcerarse y dejar cicatrices.

Las lesiones cutáneas en conjunto se observan en alrededor del 90 % de casos.

Otra alteración cutánea frecuente e interesante es la hiperreactividad inespecífica, característica muy evocadora de esta enfermedad, que consiste en una respuesta dérmica exagerada hiperémica-inflamatoria ante cualquier estímulo mecánico como traumatismo, punciones o inyecciones intradérmicas de cualquier sustancia. Esta reactividad exagerada esta presente especial-mente en los períodos de actividad de la enfermedad y es inhibida por los corticoides por vía sistémica.

La realización de una intradermorreacción con agua destilada (Test de Nazzaro) con biopsia de la lesión, objetiva lo antes expresado y permite apreciar los típicos signos de vasculitis, elementos de valor diagnóstico de esta enfermedad.

Manifestaciones Oculares: Ocupan el 2º rango en frecuencia (alrededor del 70 %) después de los signos cutáneo-mucosos y representan la causa más frecuente de ceguera en Japón. Las anomalías que pueden encontrarse son:

Uveitis anterior: Esta complicación, la más frecuente de las oculares, puede ser simple, provocando síntomas irritativos poco importantes, o acompañarse de hipopion (exudado purulento aséptico de la cámara anterior del ojo) en cuyo caso son frecuentes las complicaciones y secuelas, tales como bridas, hipertensión ocular, etc.

Uveitis posterior: Produce alteraciones del cuerpo vítreo (opacificación de este medio transparente) y coroiditis, con las consiguientes alteraciones visuales.

Uveitis total: Se denomina de esta forma cuando hay compromiso anterior y posterior, y es bastante frecuente.

Vasculitis retiniana: La tromboflebitis de las venas retinianas produce un aspecto oftalmoscópico típico, con venas ingurgitadas, bordeadas de sufusiones hemorrágicas. La angiografía fluoresceínica precisa las lesiones. El compromiso de las arterias, por el contrario, es bastante raro.

Papilitis óptica: Puede ocurrir, pero es poco frecuente, lo mismo que las parálisis óculomotoras.

Los episodios recurrentes de estas alteraciones oculares suelen llevar a la ceguera en el término de 5 a 6 años, pudiendo complicarse con glaucoma y cataratas.

Manifestaciones reumatológicas: Ocurren en alrededor del 30 % de los casos y pueden ser la primera manifestación de la enfermedad. Consisten en mono, oligo o poliartralgias o artritis, que afectan especialmente grandes articulaciones (rodillas, tobillos, codos, muñecas) y pueden ser recidivantes pero no dejan secuelas. Se ha señalado su asociación con sacroileitis, espondilitis anquilosante y necrosis aséptica de la cabeza de fémur. Las alteraciones musculares son excepcionales.

Alteraciones cardiovasculares: La afectación cardíaca, muy poco frecuente, se reduce a algún caso de pericarditis o de infarto de miocardio por excepcional arteritis coronaria. Las alteraciones arteriales también son poco frecuentes, y consisten en arteritis con formación de aneurisma o con obstrucción (necrosis digitales, infarto, etc.). Por el contrario, las alteraciones venosas (tromboflebitis) tanto superficiales como profundas, recidivantes, se presentan en alrededor del 35% de casos. Los episodios se acompañan de fiebre y postración, además del dolor local, persistentes a pesar del tratamiento anticoagulante y antiinflamatorio. Las formas profundas pueden complicarse con embolismo pulmonar. Pueden afectarse las venas de miembros inferiores, vena cava inferior, cava superior, porta, etc. La aparición de signos de tromboflebitis después de una punción venosa no complicada sugiere la posibilidad de enfermedad de Behcet.

Manifestaciones neurológicas: El compromiso neurológico es poco frecuente (alrededor de 10 % de Neuro Behcet) pero merece atención por la alta mortalidad que provoca.

Este compromiso se presenta con variados aspectos, generalmente en etapas tardías de la evolución del proceso (unos 6 a 8 años del comienzo) pudiendo presentarse los siguientes cuadros.

Meningitis, patente clínicamente, o latente, en cuyo caso se descubre mediante raquicentesis. se trata habitualmente de meningitis linfocitaria aséptica.

Encefalitis o encefalomielitis, generalmente graves, mortales en uno de cada dos casos.

Vasculitis encefálicas, con hemiplejías, paraplejías, trastornos hiperestésicos, hipertensión endocraneana por tromboflebitis, etc. con alteraciones mentales, que progresan en brotes sucesivos, con deficiencias neuropsíquicas importantes.

El compromiso nervioso periférico es excepcional.

Manifestaciones Digestivas: Aparte de las manifestaciones funcionales banales (dolores abdominales o cambios en el hábito defecatorio) que son frecuentes, las ulceraciones digestivas que pueden ocurrir en esófago, intestino delgado y colon son poco frecuentes pero generalmente múltiples y susceptibles de perforación, que habitualmente es grave y exige inmediato tratamiento quirúrgico, el cual se ve ensombrecido por la gran frecuencia de recidivas ulcerosas a nivel de las anastomosis.

Manifestaciones Respiratorias: Son poco frecuentes (alrededor del 5 % de casos) y pueden ser leves como laringitis, traqueítis y derrames pleurales, o más graves, como las hemóptisis que en ocasiones pueden ser cataclísmicas cuando dependen de rupturas vasculares debidas a vasculitis o aneurismas provocados por la enfermedad.

Manifestaciones Renales: El compromiso renal, que en principio se consideraba poco frecuente, parece ser bastante común. Más de la tercera parte de pacientes de una serie importante presentó proteinuria y/o hematuria. Sin embargo, se trata de lesiones tipo glomerulonefritis focal y segmentaria, generalmente sin deterioro funcional importante. En algunos casos aislados se ha descrito amiloidosis renal con su cuadro característico, lo mismo que uretritis y orquiepididimitis.

Otras Manifestaciones: Entre ellas debemos mencionar algunos raros casos de parotiditis y de síndrome febril prolongado.

Exámenes Complementarios

Laboratorio: Durante los brotes de agudización se encuentra habitualmente leucocitosis con neutrofilia y aceleración de la eritrosedimentación. Las inmunoglobulinas suelen estar discretamente elevadas pero los componentes del complemento se mantienen en niveles normales.

Asimismo, se registra disminución de la actividad fibrinolítica del plasma con hipercoagulabilidad, sin correlación con la existencia de manifestaciones trombóticas clínicamente evidentes. Suele haber también una elevación del factor VIII de la coagulación, hecho que junto al anterior, podrían explicar la tendencia de estos pacientes a las trombosis venosas. En los casos de neuro Behcet, el estudio de líquido cefalorraquídeo durante una crisis aguda, muestra ligero aumento de proteínas y pleocitosis leve a moderada con polimorfonucleares o mononucleares.

Imagenología: Es de poco valor en esta enfermedad, pudiendo ser útil para diagnóstico de vasculitis encefálica (arteriografía o TAC reforzada) o de pericarditis (ecocardiograma) o de perforación de visceras huecas (Rx).

Estudio Histopatológico: Según la mayoría de los autores que se han ocupado del tema, la lesión patológica básica es una vasculitis, que compromete pequeños vasos, con infiltrados mononucleares en la pared de los vasos y zonas perivasculares. Con frecuencia se agrega trombosis de los vasos afectados. El sitio predominante de las lesiones son las vasa vasorum, lo que a su vez compromete las paredes de los vasos mayores. En las biopsias de aftas bucales pueden encontrarse o no signos de vasculitis, pero nunca falta el infiltrado mononuclear que es característico, no observándose nunca células gigantes.

En el Neuro-Behcet no se encuentra nunca lesiones vasculíticas meníngeas ni encefálicas, sino solamente infiltrados celulares inflamatorios con neutrófilos, linfocitos y a veces eosinófilos. Los casos crónicos muestran necrosis con pérdida de todos los elementos celulares nobles y atrofia.

Diagnóstico: El diagnóstico de esta enfermedad se apoya sobre todo en los datos clínicos. Teniendo en cuenta el polimorfismo de la afección, se han propuesto clasificaciones de los signos observados en criterios diagnósticos “mayores” y “menores”.

Consignamos a continuación la clasificación de Barnes y Mason.

Criterios Mayores	Criterios Menores
Aftas bucales Aftas genitales Uveitis Lesiones cutáneas	Tromboflebitis Artritis Lesiones digestivas Manifestaciones cardiovasculares Manifestaciones neurológicas Antecedentes familiares
Diagnóstico positivo	3 Criterios mayores 2 Criterios mayores + 1 menor

Evolución y Pronóstico: La evolución, como dijimos, es crónica con brotes de agudización de periodicidad y duración variables. El pronóstico individual resulta generalmente difícil, por la variabilidad del cuadro. El pronóstico funcional suele verse oscurecido por el compromiso ocular (ceguera) y el vital por la aparición de las manifestaciones neurológicas o de complicaciones como las venosas (tromboembolismo) o las digestivas (perforaciones).

Tratamiento: En la actualidad no existe aún ningún tratamiento satisfactorio para esta enfermedad. Se han ensayado numerosos agentes terapéuticos, con éxito variable, pero sin confirmación segura de efectividad.

En las formas leves cutáneo-mucosas o articulares se aconseja el empleo de antiinflamatorios no esteroides en las dosis habituales para procesos reumáticos crónicos o colchicina en dosis de 1 mgr por día.

Los corticoides deben emplearse en los casos con uveitis, manifestaciones neurológicas o tromboflebitis de grandes venas, en dosis de 0,5 a 1 mgr/kgr/día. No deben emplearse, largo tiempo, salvo mucha necesidad, por el riesgo de necrosis, aséptica de cabeza de fémur, aumentada en esta afección.

Cuando no hay respuesta adecuada a los corticoides puede recurrirse a los otros inmunosupresores como ciclofosfamida, azatioprina o clorambucil, que producen respuestas favorables en muchos casos, con las dosis habituales.

Otros medicamentos de cierta utilidad son el Levamisole, que en manos de algunos autores ha reportado mejorías y la Talidomida, que en dosis de 100 a 300 mgr/día ha mejorado a pacientes con compromiso digestivo o artritis rebeldes.

Los resultados del tratamiento con ciclosporina en pacientes con manifestaciones oculares han abierto una esperanza al lograr detener la evolución de este severo componente de la enfermedad, que con frecuencia no respondía a los tratamientos antes indicados.

Tromboangeítis Obliterante (T.O.)

En 1879, Von Winiwarter describió una enfermedad a la que denominó **"endarteritis y endoflebitis de las piernas"** cuyas características clínicas e histopatológicas no dejan dudas de que se trataba de un paciente afectado con el cuadro que hoy conocemos como **"Tromboangeítis Obliterante".**

Esta última designación, así como la epidemiología, clínica e histopatología de la enfermedad, fueron aportadas por el médico Vienes Leo Buerger, quién se ocupó del tema durante varios años de su vida a partir de 1907 y estableció todas las características clásicas en un libro publicado en 1924, razón por la cual esta afección se conoce también como enfermedad de Buerger.

Definición: La tromboangeítis obliterante es una enfermedad inflamatoria segmentaria de arterias y venas medianas y pequeñas de las extremidades, (especialmente de las inferiores) y en algunos casos de los vasos viscerales, que afecta todas las capas de dichos vasos y provoca la formación de trombos oclusivos, responsables de las severas alteraciones tróficas que caracterizan a esta afección.

Epidemiología: Es una enfermedad poco frecuente aunque no excepcional, habiéndose registrado casos en todos los países habitados de nuestro planeta. En la Clínica

Mayo, entre 1950 y 1959 inclusive, la incidencia fue de aproximadamente 1 caso cada 2.000 pacientes atendidos y pareciera, según la mayoría de los autores consultados, que su incidencia está en descenso en los últimos años.

Dos características epidemiológicas típicas son su notable predominio masculino que excede la relación de 9 a 1 y el comienzo de los síntomas generalmente antes de los 40 años. Otros elementos llamativos son su incidencia en fumadores (generalmente grandes fumadores) y un discreto predominio en los varones de raza judía, aunque no respeta ninguna variedad de la raza blanca.

En los últimos años, y debido seguramente al hábito de fumar, se ha reportado un mayor número de casos en mujeres.

Etiopatogenia: Se desconoce, hasta el momento, la etiología de la Tromboangeítis Obliterante. Desde que quedó establecida la identidad de la afección, se difundió entre los médicos de que el hábito de fumar cigarrillos era un factor etiológico importante; este concepto, sostenido por numerosos autores se basa en que la enfermedad, como antes dijimos, ocurre generalmente en grandes fumadores, y que la misma habitualmente mejora, si se suspende el cigarrillo, en cambio continúa su evolución si no se logra hacer que el paciente abandone el hábito. Por otra parte, hay numerosas investigaciones que demuestran que el fumar produce vasoconstricción periférica en la mayoría de las personas, sanas o con T.O. (Barker, Wright).

Estudios realizados con inyecciones intradérmicas de extractos de tabaco produjeron reacciones positivas en el 87 % de pacientes con T.O. y solamente en el 16 % de fumadores sin T.O. (Harkaviz).

Sin embargo, los pocos casos de pacientes típicos sin antecedentes de hábito de fumar y la muy baja incidencia de la enfermedad entre los fumadores sugiere que deben existir otros factores para que se produzca esta enfermedad.

Se han estudiado las funciones inmunológicas de estos pacientes y aparentemente no se encuentran patrones uniformes de alteraciones. Así, en un estudio las cantidades de inmunoglobulinas, complemento y linfocitos B y T fueron normales, pero un 35 % de los

pacientes poseían anticuerpos contra el colágeno humano desnaturalizado por calor. En cambio, otra investigación (Gulati y col.) demostró aumento de inmunoglobulinas y presencia de crioglobulinas, con disminución del complemento. Por lo tanto se requieren mayores estudios inmunológicos.

Los factores genéticos parecen tener importancia en la etiopatogenia de esta enfermedad, como lo demuestra su relativamente alta incidencia en las poblaciones orientales y en los judíos askenazi de Israel. A ello se agrega la alta incidencia, en los pacientes afectados por este proceso, de los antígenos HLA A9 y B5.

El carácter inflamatorio de las lesiones de los vasos afectados sugirió a algunos autores la posibilidad de un origen infeccioso bacteriano, virósico o micótico. Después de múltiples estudios, la teoría del posible origen bacteriano o virósico va siendo abandonada, al no haberse podido demostrar la presencia de esos tipos de gérmenes en las lesiones ni en otros lugares del organismo. En cambio, la teoría micótica, debido a la muy frecuente asociación de la enfermedad con el denominado pie de atleta (micosis interdigital) no ha podido aún descartarse, suponiéndose que la micosis actuaría desencadenando alteraciones inmunológicas en pacientes predispuestos por factores genéticos.

La asociación de trombosis arteriales y tromboflebitis en pacientes tromboangeíticos hizo suponer la existencia de alteraciones de la coagulación en estos pacientes y llevó a realizar estudios de evaluación, habiéndose encontrado algunas alteraciones especialmente en los períodos de actividad de la enfermedad. Dichas alteraciones consisten en hemoconcentración, hipercoagulabilidad, aumento de adherencia de las plaquetas y aumento de la fracción de fibrinógeno precipitable con heparina con un aumento de tolerancia a la misma. También en este campo son necesarios estudios más profundos para poder definir el valor etiológico de estas alteraciones.

La exposición al frío es un factor agravante que debe ser evitado en estos pacientes, al igual que los traumatismos de las zonas afectadas.

Cuadro Clínico: Las manifestaciones clínicas de la T.O. han sido extensamente estudiadas por autores de gran jerarquía como Buerger, Silbert, Brown, Allen, Wright y otros.

Los síntomas dependen, en primer término, del déficit de aporte sanguíneo a los tejidos y en segundo lugar de las flebitis venosas superficiales con sus síntomas inflamatorios más o menos intensos.

El dolor, en sus distintas formas, es sin dudar el síntoma más frecuente e importante, y puede tener distintas modalidades según la causa que lo provoque, pudiendo distinguirse las siguientes variedades:

Claudicación Intermitente: Es el primer síntoma apreciado por el paciente en alrededor del 40 % de los casos y aparece en todos los pacientes en algún momento de la evolución de la enfermedad. El dolor, de tipo constrictivo, aparece con mayor frecuencia en el arco del pié y menos frecuentemente en la pantorrilla o en ambos sitios. Ocurre muy raramente en muslos o nalgas, explicándose esto por el carácter distal de las lesiones arteriales. Cuando las lesiones asientan en extremidades superiores y los pacientes emplean mucho esos miembros, pueden tener claudicación intermitente de una o ambas manos y/o de antebrazos.

La claudicación intermitente dolorosa (tipo Charcot) se describe como dolor leve o intenso, persistente, constrictivo, a veces tipo calambre, que aparece al realizar ejercicio muscular con el miembro afectado. Su aparición será tanto más rápida cuanto mayor sea el grado de obstrucción arterial y su alivio sólo ocurre con el reposo. Cuando ocurre en la pantorrilla se le denomina angor cruris por su parecido con el angor pectoris de esfuerzo (carácter constrictivo y obliga a detenerse) constituyendo otra causa de los denominados miradores de vidrieras.

La claudicación intermitente es un síndrome que puede deberse a otras enfermedades arteriales periféricas oclusivas, tales como aterosclerosis y otras arteritis, con las que debemos realizar el diagnóstico diferencial.

Dolor Pretrófico o Trofoprodrómico (de reposo, Rest pain): Se localiza generalmente en los dedos o regiones vecinas y tiene carácter sordo, intenso y persistente, durando a veces varias horas y empeorando habitualmente por la noche. Aparece en reposo, se agrava al elevar el miembro y se alivia algo dejando colgar los pies o las manos afectadas.

Generalmente anuncia la próxima aparición de lesiones tróficas en la zona afectada y se debe a severa isquemia de esos tejidos por obstrucción arterial avanzada.

Puede ser a veces la primera manifestación clínica de la enfermedad que nos ocupa o de otras arteriopatías.

Dolor de la Neuropatía Isquémica: Este tipo de dolor suele ocurrir tardíamente en la evolución de la T.O.. Se trata de dolores intensos y difusos, que afectan toda la extremidad, de aparición paroxística y asociado a diversos tipos de parestesias, parecido a un choque eléctrico o a los clásicos dolores fulgurantes que se describían en la tabes dorsal. Durante los paroxismos se acompaña de sudoración y de palidez o leve cianosis de la extremidad afectada. Suele ser resistente a cualquier tipo de tratamiento analgésico.

Dolor de Ulceración y Gangrena: Este tipo de dolor se localiza en la región adyacente a úlceras o gangrenas. Tiene características similares al dolor pretrófico antes descripto, pudiendo acompañarse de punzadas intensas y agudas periódicas.

Dolor de la Tromboflebitis Superficial: Estas lesiones son generalmente dolorosas, y constituyen el primer síntoma de T.O. en alrededor del 25 % de los casos. El dolor suele ser leve, pudiendo exacerbarse con la realización de movimientos y esfuerzos del miembro afectado o por presión o trauma de la zona enferma. Generalmente persiste el tiempo que duran las lesiones (7 a 14 días) desapareciendo de forma progresiva. Las tromboflebitis profundas son raras en esta enfermedad, produciendo, cuando se presentan, el clásico cuadro de las flegmasías alba o cerúlea dolens (miembro edematoso, doloroso y pálido o cianótico).

Frío o Sensibilidad al Frío: El frío de un miembro o segmento del mismo es un síntoma frecuente, y puede ser la manifestación subjetiva más precoz de esta enfermedad. El paciente se queja de que algunos dedos o toda la mano o el pie están anormalmente fríos o se enfrían fácil y rápidamente al ser expuestos a ambientes con baja temperatura. Esta sensación de frío puede acompañarse o no de cambios de coloración de la zona afectada, tales como palidez o cianosis. Estas manifestaciones son generalmente asimétricas, y constituyen un típico fenómeno de Raynaud.

Otras alteraciones Sensoriales: Sensaciones tales como entumecimiento o adormecimiento de dedos, pies o manos son comunes en estos pacientes especialmente después de ejercicios o durante la noche. A veces pueden presentar parestesias tipo urente (sensación de quemazón) a pesar de la temperatura baja de la piel. Cuando la neuropatía isquémica progresa, pueden producirse hipoestesias y anestesia.

Signos Físicos

Inspección: Cambios de color: El color de la o las extremidades afectadas puede ser normal, pero en las etapas avanzadas suelen estar anormalmente rojas, sobre todo cuando están colgadas. A veces puede existir eritrocianosis o cianosis. Estas alteraciones del color son mucho más significativas cuando afectan solamente algunos dedos o porciones limitadas de los mismos. Como dijimos antes, puede ocurrir fenómeno de Raynaud generalmente asimétrico, por exposición al frío, con su habitual secuencia de palidez, cianosis y eritrosis final. Se han descripto también pacientes con hemorragias subungeales en astilla.

Las variaciones de color con los cambios posturales, ocurren a menudo en los pacientes con T.O. generalmente son asimétricas, y consisten en palidez anormal de la extremidad o de algunos dedos cuando se mantiene elevada durante algunos minutos, transcurriendo entre 10 y 60 segundos para recuperar el color al volver al plano horizontal o a la posición colgante. El tiempo necesario para recuperar el color varía en los distintos dedos y es una medida del grado de isquemia que padece cada uno de ellos; un retardo de 15 segundos en la recuperación del color denota un grado moderado de obstrucción y uno de 30 segundos o más es una obstrucción grave.

Caída del bello de piernas: Es común observar la caída del bello del dorso de dedos; del pie y de la mitad inferior de la pierna como signo de isquemia tegumentaria crónica.

Gangrenas y ulceraciones: Ambos tipos de lesión son desgraciadamente frecuentes en esta enfermedad y pueden aparecer precozmente en su evolución. Estas lesiones

pueden producirse espontáneamente, pero en más del 50 % de los casos ocurren como resultado de diversos tipos de traumatismos mecánicos, químicos o térmicos.

La ulceración y la gangrena se localizan más comunmente en los dedos, con frecuencia alrededor de las uñas.

Las agresiones causantes de estas lesiones con mayor frecuencia son zapatos estrechos o con durezas, quemaduras, cortes de piel (al cortar las uñas o callosidades) y empleo de productos químicos irritantes.

Tanto úlceras como gangrenas suelen ser asimétricas y de variado tamaño. La gangrena puede ser de unos pocos milímetros hasta afectar a toda una extremidad. Comienza generalmente como una mancha oscura, violácea de la piel, que luego se vuelve castaño oscuro o negra y se endurece o momifica. La gangrena húmeda, que ocurre por sobreinfección, es rara en esta afección.

Las ulceraciones ocurren con mayor frecuencia en la punta de los dedos o en la superficie flexora de los mismos. Suelen ser dolorosas y profundizan fácilmente, dejando al descubierto tendones y músculos. El fondo de las úlceras isquémicas es generalmente de color blanco amarillento o castaño oscuro.

Edema: El edema de pié es un hallazgo común en los casos avanzados de T.O. Varios factores contribuyen a su aparición: la atonía capilar isquémica con aumento de permeabilidad, la linfangitis local por procesos infecciosos, las tromboflebitis y la habitual posición colgada de los miembros inferiores (antálgica) son algunos de ellos.

El pié rojo, hinchado, frío, con ulceración o gangrena es una manifestación bastante común en pacientes con tromboangeítis avanzadas, aunque también ocurre en otras arteriopatías obstructivas.

Otras alteraciones tróficas: Dentro de éstas podemos mencionar las alteraciones ungueales que consisten en acartuchamiento y engrosamiento (onicogrifosis) o se tornan frágiles o quebradizas. Suele ocurrir también atrofia muscular de las piernas y músculos interóseos y en las radiografías pueden observarse osteoporosis leve a discreta.

Tromboflebitis Superficial: Generalmente compromete a pequeñas venas superficiales de los miembros. Es una afección segmentaria, aguda y migratoria. Se manifiesta por dolor leve a moderado y signos inflamatorios, presentándose como cuerdas rojas, elevadas y discretamente endurecidas, con una longitud que varía entre pocos milímetros y 3 centímetros. La fase aguda evoluciona en una a tres semanas, desapareciendo la rubicundez y sensibilidad, pero persiste el aumento de consistencia y la oclusión venosa. Como dijimos, suelen recidivar en otras localizaciones.

Palpación: En la gran mayoría de los casos de T.O., los pulsos pedios y tibiales posteriores (algunos o todos) están notablemente disminuídos o faltan. En cambio, la alteración o ausencia de los pulsos femorales o poplíteos es mucho menos frecuente. La disminución indiscutible o la ausencia de los pulsos radiales o cubitales, ya sea en uno o más vasos, ocurre por lo menos en el 40 % de los casos. Sólo un 5 % de casos no presenta alteraciones en los pulsos de miembros inferiores ni superiores.

La prueba de Allen es útil para estudiar la permeabilidad de las arterias cubitales distal a las muñecas.

La alteración o ausencia de pulsos distales de las extremidades inferiores o superiores es por lo tanto un signo de enorme valor diagnóstico y debe ser cuidadosamente explorado en todo paciente sospechoso de padecer cualquier patología arterial periférica.

Otro signo que puede apreciarse mediante la palpación es la disminución de la temperatura del miembro enfermo, que se percibe mejor con el dorso de los dedos índice y mayor o mediante termómetros especiales.

La palpación permite también apreciar con mayor exactitud el estado trófico de la piel y de los músculos crurales.

Exámenes Complementarios

Métodos paraclínicos especiales: En el pasado se empleaban numerosos exámenes paraclínicos en el estudio de estos pacientes, tales como termometría cutánea, oscilometría, tiempos circulatorios, pletismografía, etc., que actualmente han caído en desuso, habiendo

sido sustituídos por el Eco Doppler arterial y la arteriografía, métodos más exactos para el estudio de la circulación arterial periférica.

La arteriografía es sin duda la de mayor valor, y muestra en la T.O. lesiones que al principio se localizan en las arterias de los pies. Cuando existe compromiso de miembros superiores es común la oclusión de las arterias radial y/o cubital a nivel de muñecas. Las arterias digitales pueden estar interrumpidas o sinuosas, pero las interóseas no suelen afectarse. En miembros inferiores las lesiones son similares en pedias y tibiales posteriores y en digitales.

En las zonas vecinas a las oclusiones se observan habitualmente abundantes vasos de neoformación con un patrón en “patas de araña” o en “raíz”.

Las estenosis arteriales en la T.O. son simétricas y segmentarias, a diferencia de las dependientes de aterosclerosis obliterante que son asimétricas y difusas y afectan a arterias de mayor calibre.

El laboratorio no aporta datos de interés diagnóstico, salvo aquellos que por su normalidad permiten descartar diabetes y alteraciones lipídicas importantes. Los estudios inmunológicos como factores antinucleares y factor reumatoideo son negativos. La eritrosedimentación a veces puede estar acelerada, especialmente durante los brotes de agudización de la enfermedad.

<u>Diagnóstico</u>: Los elementos clínicos evocadores de diagnóstico de T.O. son los que mencionamos a continuación: paciente joven, de sexo masculino, fumador crónico importante, con manifestaciones clínicas de arteriopatía oclusiva distal y/o tromboflebitis superficial, que no padece de diabetes o dislipemias graves capaces de provocar aterosclerosis obliterante precoz. Si a esto se suman los signos objetivos proporcionados por el examen clínico y la arteriografía, tendremos casi asegurado el diagnóstico.

No obstante, sólo el estudio histopatológico de una biopsia arterial puede proporcionar el 100% de seguridad diagnóstica. En este aspecto, debemos decir que las lesiones inflamatorias de la T.O. evolucionan en tres etapas (aguda, subaguda y crónica). La <u>etapa aguda</u> se caracteriza por inflamación con infiltración polimorfonuclear de todas las capas de

la pared vascular, con formación de trombos luminales asociados que a veces presentan acúmulos de polimorfonucleares, que constituyen verdaderos microabcesos. Cabe señalar que no se producen rupturas en las capas arteriales, incluida las elásticas, que se mantienen intactas. En el período subagudo, el infiltrado celular de las paredes está constituído especialmente por células mononucleares y se observan cantidades variables de células gigantes. En el tercer estadío (crónico) se observa fibrosis de las paredes vasculares y del trombo, que con frecuencia muestra recanalizaciones parciales.

Estos datos histopatológicos son bien distintos, por cierto, de los encontrados en la aterosclerosis, principal proceso con el que debe diferenciarse la T.O.

Diagnóstico Diferencial: El diagnóstico diferencial de esta enfermedad se plantea con las siguientes arteriopatías periféricas: aterosclerosis obliterante, sea de pacientes diabéticos o no diabéticos, panarteritis nudosa, arteritis digitales profesionales (síndrome de martillo neumático) síndrome de hiperviscosidad sanguínea y arteritis secundarias a enfermedades sistémicas (colagenósis) cuyos síntomas y signos propios permitiran orientar el diagnóstico.

Evolución y pronóstico: Se trata de una afección que evoluciona por brotes de duración variable. El tabaquismo juega un rol importantísimo en su evolución, mejorando el pronóstico cuando se logra que el paciente abandone el hábito. Una reincidencia del hábito de fumar, aún después de años, puede desencadenar una nueva poussé evolutiva.

A la inversa de lo que ocurre con otras arteriopatías, las complicaciones viscerales (afectación de arterias encefálicas, coronarias, renales, etc.) son poco frecuentes. Esto explica el buen pronóstico vital de estos pacientes, cuyo riesgo principal es la pérdida de extremidades o segmentos de las mismas y sus complicaciones infecciosas.

Tratamiento: Los procedimientos terapéuticos que se utilizan en el tratamiento de la T.O. pueden agruparse de la siguiente forma:

1) Procedimientos para evitar complicaciones y tratar de detener la evolución de la enfermedad.

2) Procedimientos para obtener vasodilatación.

3) Recursos mecánicos para mejorar la irrigación.

4) Procedimientos para aliviar el dolor.

4) Tratamiento de úlceras y gangrenas.

1) Procedimiento para detener la enfermedad: El fundamental consiste en convencer al paciente de la imperiosa necesidad de abandonar totalmente y para siempre el hábito de fumar, y en esto no debe transigirse con el paciente, por el desastroso efecto que produce el cigarrillo.

Por tanto, debe considerarse al tabaco en todas sus formas como un veneno para estos pacientes.

El tratamiento anticoagulante con dicumarínicos ha sido empleado, pero sus resultados son aleatorios aun en tratamientos prolongados. No es necesario en los pacientes que dejan de fumar y nunca debe sugerírselo como sustituto del abandono del tabaco, como se hizo en alguna época.

En empleo de glucocorticoides justificado por el posible mecanismo de hipersensibilidad aducido en su patogenia no ha dado los resultados esperados y por el contrario parece favorecer las trombosis arteriales complicantes, por lo cual no está indicado su uso en la T.O.

Otros procedimientos consisten en consejos para evitar las agresiones traumáticas de las extremidades que pueden favorecer la aparición de complicaciones, consejos por otra parte comunes para todo paciente afectado por arteriopatías oclusivas periféricas, tales como buena higiene, evitar calzados duros o chicos, no usar elementos calientes que puedan causar quemaduras, ser cuidadosos en el cortado de uñas y de callosidades, evitar la exposición al frío, etc.

2) Procedimientos Vasodilatadores: Estos se dividen en quirúrgicos y médicos. El método quirúrgico fundamental es la simpaticectomía, mediante la gangliectomía simpática regional, que suele obtener, con escaso riesgo, una vasodilatación importante. No suele ser

necesaria en los casos leves que abandonan el cigarrillo y no se justifica en los pacientes con gangrenas extensas, pero es útil en los pacientes moderadamente afectados.

Los medicamentos vasodilatadores tales como el ácido nicotínico, el buflomedil (dosis 300 a 600 mgr diarios) el zilostazol (dosis de 50 a 100 mg cada 12 hs.) y los bloqueantes cálcicos tipo nifedipina (20 mgr retard cada 12 horas) se emplean con resultados variables, lo mismo que la pentoxifilina (400 mgr cada 12 horas) por su efecto hemorreológico.

3) Recursos mecánicos: Conviene mantener los miembros isquémicos unos 20 cms. por debajo del nivel cardíaco.

La cama oscilante de Landers, empleada en épocas pasadas, era de alguna utilidad para el tratamiento de pacientes con dolores isquémicos de reposo.

4) El tratamiento médico del dolor debe realizarse con analgésicos comunes (aspirina, aines) reservándose los más potentes (propoxifeno, codeína, meperidina) sólo para los casos con dolores muy severos, procurando eliminar el dolor mejorando la irrigación.

Desgraciadamente en esta enfermedad los procedimientos invasivos para aumentar el flujo sanguíneo, tales como endarterectomía, By Pass y angioplastias son difíciles de aplicar y tienen poco éxito por el pequeño calibre de los vasos afectados.

5) El tratamiento de úlceras y gangrenas incluye procedimientos médicos (antisépticos, antibióticos, cicatrizantes) y quirúrgicos tales como limpieza y amputaciones, que exceden los límites de esta obra y que requieren el concurso de cirujanos vasculares para su correcta realización.

Síndrome de Cogan

Este síndrome es una rara entidad clínica (se había publicado solo algo más de 100 casos en la literatura universal hasta 1985) caracterizada en los casos típicos por la asociación o la sucesión rápida de una queratitis intersticial, un síndrome audiovestibular y en las dos terceras partes de casos (alrededor del 66 %) manifestaciones sistémicas.

Epidemiología: Como dijimos, se trata de una afección muy poco frecuente, pero su real incidencia y prevalencia se desconocen, por el poco conocimiento de este proceso entre los médicos, razón por la cual puede pasar indiagnosticado. Se trata de una enfermedad que afecta a adultos jóvenes (generalmente comienza en la tercera década de la vida) y tiene leve predominio femenino.

Etiología: La causa de esta afección es desconocida hasta el momento. La presencia de células mononucleares en la cornea y en el caracol de los pacientes afectados sugiere la posibilidad de que se trate de un proceso inmune.

Dado que este síndrome se inicia con frecuencia después de enfermedades infecciosas respiratorias altas, se ha pensado en la posible participación de algún agente infeccioso de forma directa o indirecta. En tal sentido los estudios realizados señalan antecedentes de infección por Clamydia Trachomatis en algunos casos publicados.

Manifestaciones Clínicas:

Manifestaciones Oculares: La manifestación más importante es la queratitis intersticial aguda, que se manifiesta por fotofobia, lagrimeo, sensación de cuerpo extraño y dolor ocular; éstos síntomas suelen mejorar gradualmente de forma espontánea o con tratamiento. Menos frecuentemente, pueden presentarse otras manifestaciones asociadas, tales como conjuntivitis e iridociclitis.

Manifestaciones Audio-vestibulares: Se trata de un compromiso importante del oído interno, que se manifiesta, por un lado, con un síndrome vestibular caracterizado por vértigos tipo Meniére, acompañados de Tinitus, nauseas y vómitos, que ceden de forma progresiva y, por otro lado, un compromiso de la función auditiva, que suele ser progresivo y llevar a la sordera.

Manifestaciones Sistémicas: Como dijimos, estas ocurren en alrededor de dos tercios de casos y pueden ser neurológicas, cardiovasculares y otras.

Manifestaciones Neurológicas: Estas pueden estar representadas por alteraciones nerviosas periféricas, tales como neuritis de los pares craneanos, o centrales, en cuyo caso

ocurren síndromes focales variados tales como hemiplejías, hemianestesias, hemianopsias, etc.

Manifestaciones Cardiovasculares: Dentro de éstas la más característica es una aortitis, que lleva habitualmente a la dilatación de este vaso con aparición de insuficiencia aórtica generalmente severa. Con menos frecuencia pueden presentarse otras manifestaciones cardiovasculares, tales como insuficiencia coronaria (por vasculitis coronaria) y pericarditis. Se han descrito también casos de insuficiencia cardíaca de causa no bien definida (¿miocarditis?).

Otras localizaciones viscerales: Aunque menos frecuentes, se han descrito manifestaciones digestivas, pleurales (pleuritis con derrame serofibrinoso) y renales.

Signos biológicos: La leucocitosis con neutrofilia es un hallazgo muy frecuente. La eosinofilia se observa en una cuarta parte de casos.

La eritosedimentación acelerada y el aumento de las proteínas de la inflamación aguda ocurren durante las poussés evolutivas que caracterizan la enfermedad.

Diagnóstico y Diagnósticos diferenciales: El diagnóstico debe hacerse clínicamente toda vez que en un paciente joven ocurran las manifestaciones oculares y audiovestibulares descriptas. Sin embargo, es preciso descartar enfermedades que producen queratitis intersticial, tales como sífilis, tuberculosis y virosis.

También es necesario recordar que algunas enfermedades sistémicas como la P.A.N. clásica, la granulomatosis de Wegener y la artritis reumatoidea pueden producir alteraciones oculares, y audio-vestibulares que pueden parecerse a las del síndrome de Cogan, pero el resto de las manifestaciones de esos procesos nos permitirán diferenciarlas.

Evolución y Pronóstico: Es una afección crónica con agudizaciones periódicas. El pronóstico depende de la aparición de manifestaciones sistémicas, que lo agravan francamente. Las lesiones audio-vestibulares suelen dejar como secuela sordera definitiva si no se tratan precozmente. La ceguera es muy rara.

Tratamiento: Aparentemente el único tratamiento efectivo son los corticoides, localmente para la queratitis y por vía general para las demás localizaciones. La

corticoterapia general debe hacerse con dosis elevadas al comienzo (2mgr/kgr/día) y lo más precozmente posible cuando hay compromiso audio-vestibular o sistémico, pues es la única forma de evitar secuelas importantes como la sordera o alteraciones neurológicas definitivas.

En caso de insuficiencia aórtica secuelar, puede efectuarse reemplazo valvular con buen resultado, como se ha reportado en algunos casos.

Papulosis Atrofiante Maligna (Enfermedad de Degos)

Esta enfermedad, descripta por los médicos franceses Degos, Delort y Tricot en 1942, se conoce también como "Síndrome cutáneo intestinal mortal".

Epidemiología: Se han publicado solo pocos casos en la literatura mundial. Es tres veces más frecuente en hombres que en mujeres y la edad de mayor prevalencia es entre los 15 y 35 años.

Manifestaciones Clínicas: Se inician por la piel del tórax y miembros superiores en forma de elementos papuloides, redondeados, edematosos, de color rosa pálido, con centro deprimido, que simula la Viruela, de 3 a 10 mm de diámetro. Su número puede llegar a centenar, y no tienen tendencias a confluir.

Esta erupción se instala por brotes sucesivos, pudiendo observarse elementos en distintas etapas evolutivas, lo que le confiere un aspecto seudopolimorfo. En su evolución las pápulas se umbilican, y su centro se torna de color blanco con aspecto de porcelana, en ocasiones descamante. Pueden estas lesiones ulcerarse por necrosis en el centro. La periferia se conserva como un anillo rojo, a veces con formación de teliangectasias. Cuando involucionan dejan cicatrices de aspecto varioliforme. Estas lesiones respetan la cara, plantas y mucosas accesibles.

Después de varios meses de evolución (7 en el caso original) aparecen dolores abdominales intensos de variada localización, fiebre, hemorragias digestivas (altas o bajas) cuadros que con frecuencia inducen a realizar laparatomía exploradora; pudiendo en esos casos observarse en el intestino (especialmente en el delgado) manchas amarillas con

serosa indemne y en los casos avanzados, perforaciones intestinales o gástricas de hasta 5 cms de diámetro e infartos isquémicos de hasta 30 cms. Pueden también observarse, en autopsias, lesiones renales, miocárdicas y cerebrales.

Histopatología: El estudio de las lesiones de piel muestra epidermis atrófica, ausencia de infiltrados celulares y en la dermis una arteriolitis con necrosis fibrinoide de la pared vascular y a menudo obstrucción por trombosis. Esta obstrucción arteriolar es la que produce la necrosis central de las lesiones o su coloración blanca. En el intestino se encuentran lesiones arteriolares similares, responsables de los infartos y perforaciones.

Tratamiento: Todos los tratamientos empleados en los pocos casos estudiados, han fracasado.

Síndromes de Superposición Vasculítica

Así como existen síndromes de superposición de las colagenopatías, en los cuales se presentan manifestaciones clínicas de diversas colagenopatías, cuyo ejemplo típico es la denominada enfermedad mixta del tejido conectivo o síndrome de Sharp, también se han descripto pacientes en los cuales se desarrollan manifestaciones de dos o más tipos de vasculitis, que no pueden ser encasillados en ningún cuadro puro. Estos casos figuran en la literatura médica como síndromes de superposición, de cabalgamiento o de solapamiento vasculítico o incluso con la designación en inglés, “overload syndrome”.

Dentro de estos síndromes, el más frecuentemente mencionado es el compuesto por manifestaciones de P.A.N. clásica, granulomatosis alérgica y vasculitis por hipersensibilidad combinadas en diversas proporciones y formas.

Se trata generalmente de cuadros severos, con ataque a múltiples órganos, incluido pulmones, corazón, aparato digestivo y riñones, por compromiso más o menos severo de vasos de cualquier tipo y calibre, pudiendo producirse aneurismas y rotura de vasos viscerales y renales.

La evolución de estos cuadros parece más agresiva que las formas puras y su pronóstico se ensombrece cuando hay compromiso pulmonar o renal importantes.

El tratamiento sugerido es en base a las dosis habituales de corticoides. No hay experiencia suficiente con los citostáticos, aunque algún autor recomienda el uso de ciclofosfamida asociada a hormona esteroidea.

Nuevo Síndrome Vasculítico

En tres pacientes incluidos en un grupo mayor diagnosticados como síndromes hipereosinofílicos idiopáticos, Harley y Fauci describieron, en 1982, un cuadro constituído por dermatitis atópica crónica, manifestaciones asmatiformes (broncoespasmo), linfadenopatías y manifestaciones isquémicas de las manos, en los cuales existía hipereosinofilia persistente y complejos inmunes circulantes. El estudio angiográfico de los mismos demostró la existencia de lesiones vasculíticas en las arterias de las manos.

Los estudios histopatológicos realizados mostraron las siguientes alteraciones histopatológicas:

1) Piel: Vasculitis leucocitoclástica de los pequeños vasos de la dermis.

2) Arterias digitales (de piezas de amputación): proliferación endotelial e infiltración de la pared vascular por células mononucleares.

3) Ganglios linfáticos con patrón inflamatorio reactivo.

El tratamiento con ciclofosfamida a las dosis habituales llevó en dos casos a la curación de las lesiones cutáneas, pulmonares y vasculíticas.

En honor a quienes lo describieron, considero que este síndrome debería denominarse “Síndrome de Harley y Fauci” teniendo en cuenta los numerosos e importantes aportes realizados a estas patologías por el Dr. Anthony S. Fauci.

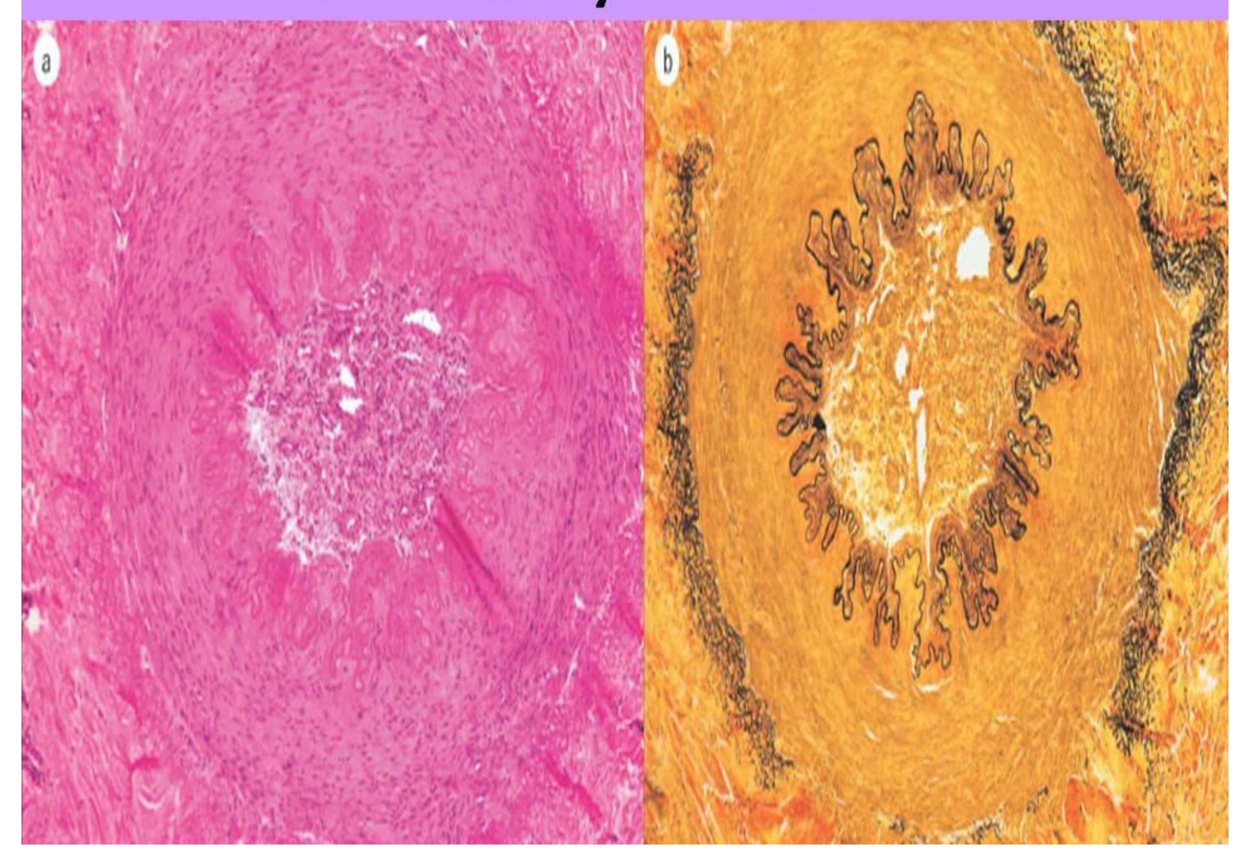

Enf. de KAWASAKI
ENF. DE BEHÇET´S

TROMBOANGEITIS OBLITERANTE
(Enf. de Leo Buerger´s)



Adultos jóvenes, muy fumadores Amputación (trombosis) de extremidades. Cuando toma vísceras: fatal. Títulos ⬆ Ac. anticél. endotelial

Obliteración y recanalización



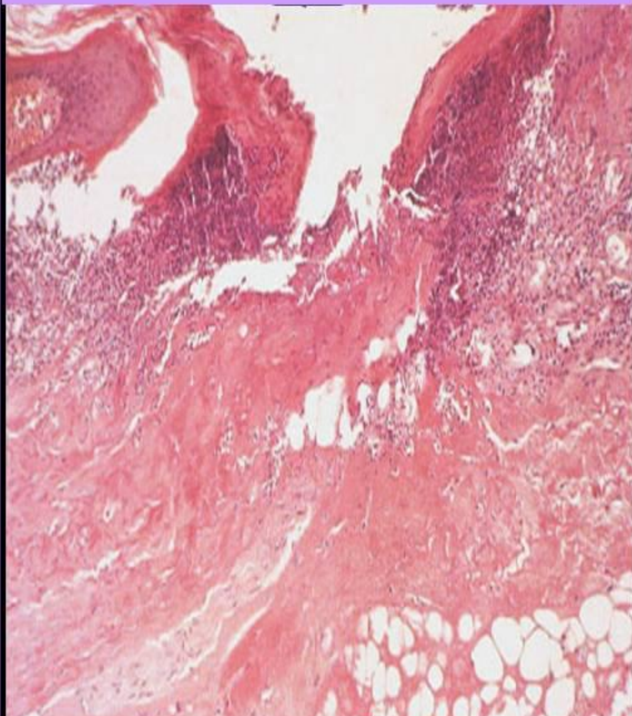
PAPULOSIS ATROFIANTE MALIGNA

(Enf. de Degos) Sind. Cutáneo - Intestinal Letal

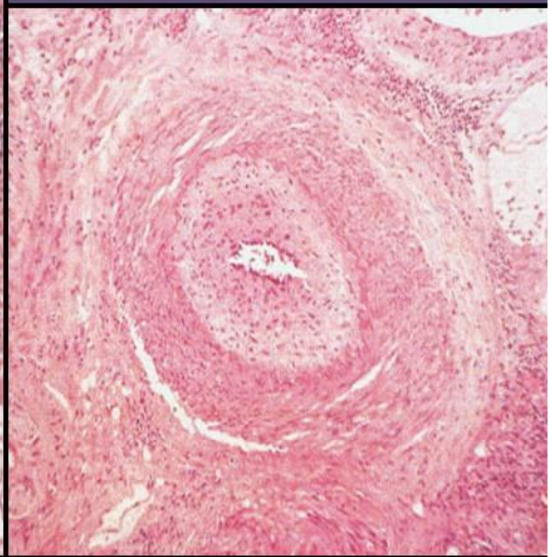




Ulceración por encima de la zona infartada



arteria con marcado engrosamiento y disminución de la luz



VASCULITIS PRIMARIAS LOCALIZADAS

Continuando con el orden establecido en la clasificación, nos ocuparemos a continuación de las vasculitis primarias no sistémicas, localizadas a determinados órganos o tejidos, comenzando con la vasculitis aislada del Sistema Nervioso Central.

Previamente debemos recordar que este Sistema puede ser afectado por vasculitis sistémicas tanto primarias como secundarias, y que por tanto el diagnóstico de vasculitis aislada sólo se realizará después de descartar las otras formas de vasculitis.

Vasculitis Aislada del S.N.C.

La vasculitis aislada del S.N.C. es una entidad clínico patológica rara, que se caracteriza por vasculitis limitada a los vasos intracraneanos.

Los vasos más afectados son las arteriolas, pero puede involucrar vasos de cualquier calibre y tipo. El infiltrado inflamatorio se compone de células mononucleares con variable cantidad de células gigantes y con frecuente formación de granulomas.

Epidemiología: Es una enfermedad muy poco frecuente. La edad de máxima incidencia es entre los 50 y 80 años, aunque el rango se extiende entre los 2 y los 95 años. Afecta con igual frecuencia a ambos sexos. No parece haber predilección racial ni territorial.

Etiopatogenia: Si bien hasta el momento actual se desconoce la etiología de esta enfermedad, en algunos casos se ha observado asociación con infección reciente por virus de Varicela - Zoster. Asimismo, según algunos autores, en las muestras de tejido nervioso comprometido, la microscopía electrónica muestra partículas de tipo viral, cosa que otros no han podido comprobar. Otros agentes infecciosos sospechados son los micoplasmas. En este sentido, debemos recordar que la inyección endovenosa de Mycoplasma Gallisepticum produce en los pavos una vasculitis aislada del S.N.C.. Esta vasculitis experimental parece depender de efecto tóxico directo del mycoplasma más que de proceso inmunológico, pues puede evitarse con antibióticos y no con inmunosupresores.

Hasta el momento no hay datos concretos acerca del papel de la inmunidad en esta enfermedad. Sin embargo, la observación de que con frecuencia los pacientes con artritis

reumatoidea (casi una cuarta parte) presentan compromiso del S.N.C., sugiere la posibilidad de que los complejos inmunes pueden producir lesión de los vasos cerebrales.

Una cuestión interesante es saber porqué esta afección compromete sólo los vasos intracraneanos. Los factores presentes a ese nivel que pudieran tener importancia son :

1º - Los cambios anatómicos que se han descripto en las arterias cuando ingresan al cráneo, y;

2º - Las características funcionales especiales como el concepto de barrera hematoencefálica, que diferencian a estos vasos de los del resto del organismo. Sin embargo, no se conoce la relación de estos hechos con la patogenia de esta enfermedad.

Manifestaciones Clínicas: Los síntomas iniciales más frecuentes son la cefalea, el deterioro intelectual, confusión y alteraciones de la conciencia. Otras manifestaciones menos frecuentes son las nauseas, vómitos, convulsiones y alteraciones focales, tales como hemiparesias o hemiplejías, afasias y compromiso de los nervios craneanos, que aparecen en períodos más avanzados de la enfermedad.

En algunos casos puede apreciarse compromiso de los vasos medulares, que se manifiestan por los signos motores y sensitivos propios de las lesiones raquídeas.

Una rara forma de presentación es la de una masa tumoral que ocurre en alrededor de 15% de pacientes. La mayoría de estos casos presentan inflamación granulomatosa en la histopatología.

Las manifestaciones sistémicas, que son muy poco frecuentes, consisten en fiebre, artralgias y mialgias, habitualmente poco intensas y de corta duración.

Exámenes Complementarios

Laboratorio: Los análisis de rutina no son muy útiles. La eritrosedimentación suele ser normal al comienzo de la enfermedad, pero luego puede sufrir moderada aceleración.

La citología hemática no muestra alteraciones significativas.

El L.C.R. puede presentar alteraciones que incluyen aumento de presión, pleocitosis leve menor de 250 células por ml con patrón mononuclear y leve aumento de las proteínas.

Estas últimas suelen estar más aumentadas en los casos con compromiso medular. La glucorraquia es normal.

Sin embargo, cabe señalar que en algunos casos el L.C.R. puede ser normal, y en otros pocos tener características que sugieren hemorragia intracraneana.

Los exámenes complementarios no invasivos, pueden mostrar algunas anormalidades, pero no son diagnósticos.

El centellograma cerebral puede ser normal o revelar areas de mayor captación del isótopo radiactivo, dependiendo esto del grado de actividad de la enfermedad en el momento en el que se efectúa la evaluación.

La Tomografía Axial Computada (T.A.C.) también puede ser normal o mostrar zonas con mayor densidad.

La resonancia magnética nuclear (RMN) contrastada es anormal en el 95% de los casos constituyento por lo tanto un gran valor diagnóstico.

El electroencefalograma también puede ser normal o puede mostrar focos de disritmia convulsiva o un patrón difuso de enlentecimiento de la actividad eléctrica cerebral.

De los exámenes complementarios invasivos, el más útil es sin dudas la angiografía cerebral, ya que con frecuencia, pone de manifiesto alteraciones que sugieren el diagnóstico de vasculitis, tales como estenosis y dilataciones segmentarias de las arterias pequeñas y arteriolas, a veces con imagen en "rosario". Estas lesiones son frecuentes en los vasos de la base del cerebro o en zonas más distales. Con menor frecuencia pueden observarse interrupción completa de algún vaso o aneurismas saculares. Sin embargo, es necesario consignar que la angiografía puede ser normal en aquellos casos que comprometen a los vasos muy pequeños y, por lo tanto, un estudio negativo no descarta el diagnóstico.

Por otra parte, hay diversas enfermedades que pueden producir imágenes angiográficas similares, por lo cual actualmente ante la duda, se aconseja realizar biopsia cerebral.

Anatomía Patológica: El patrón anatomopatológico es variable en los distintos casos. Puede afectarse cualquier vaso del S.N.C., desde grandes arterias y venas hasta capilares y

vénulas, pero los involucrados con más frecuencia son las pequeñas arterias y arteriolas precapilares.

Generalmente las lesiones son segmentarias y no tienen predilección por las bifurcaciones como ocurre en las P.A.N..

Los vasos se afectan en todo su espesor, pero la mayor intensidad del proceso inflamatorio se observa en las capas media y adventicia y consiste en infiltrado de células mononucleares, entre las que se observan cantidades variables de linfocitos, monocitos, histiocitos, células plasmáticas y células gigantes. Con frecuencia se observa formación de granulomas perivasculares y proliferación endotelial.

En ocasiones pueden apreciarse áreas de disrupción de la capa elástica o necrosis parietal, con formación de dilataciones (aneurismas).

Diagnóstico y Diagnóstico Diferencial: El diagnóstico de vasculitis aislada del S.N.C. es bastante difícil de establecer, teniendo en cuenta la inespecificidad de los síntomas, signos y datos paraclínicos. Además, teniendo en cuenta que un cuadro vasculítico del S.N.C. puede deberse a muchas enfermedades, tales como vasculitis sistémicas primarias, enfermedades infecciosas (lúes, T.B.C., micosis) enfermedades del tejido conectivo (L.E.S., A.R., E.S.P.) y neoplásicas (Hodgkin, mixoma auricular, etc.) el diagnóstico de vasculitis aislada se logra por exclusión.

Debe sospecharse el diagnóstico de vasculitis del Sistema Nervioso Central ante las siguientes alteraciones clínicas:

1) Cefalea severa sin explicación clara.

2) Declinación inexplicable de la capacidad intelectual.

3) Alteración del estado mental.

4) Nauseas y vómitos de tipo central.

5) Lesiones neurológicas focales (hemiparesias, afasias, etc.)

6) Signos de hemorragia intracraneana (meníngea o encefálica)

7) alteraciones de los nervios craneanos.

8) Signos de lesión medular.

Las alteraciones descriptas en el L.C.R. la R.M.N. contrastada y los hallazgos de la angiografía cerebral son los elementos más valiosos, cuando están presentes, para realizar el diagnóstico.

La angiopatía amiloide cerebral, proceso infrecuente en el que se deposita sustancia amiloide en la pared de los vasos sanguíneos de las leptomeninges y corteza cerebral (respetando los vasos de la sustancia blanca) se presenta habitualmente con la clínica de una hemorragia cerebral y puede simular una vasculitis; esta afección ocurre habitualmente en pacientes de más de 65 años y es por tanto una enfermedad a tener en cuenta en el diagnóstico diferencial.

Evolución y Pronóstico: Librada a su curso natural, esta afección es siempre fatal. La evolución clínica es variable, ya que la mitad de los casos aproximadamente tienen un curso progresivo rápido, con duración de solo días o semanas, en tanto que los restantes evolucionan más lentamente en meses o años.

El pronóstico ha mejorado a partir de los tratamientos combinados de corticoides con citostáticos, especialmente con ciclofosfamida, propuesto por Cupps y Fauci, que al parecer detiene la evolución del proceso.

Tratamiento: Se aconseja el empleo de una terapéutica mixta, a días alternos con corticoides (1 a 2 mgr/kgr/día) y ciclofosfamida (1mgr/kgr/día) durante un año. Con este protocolo se consiguen aparentemente buenos resultados, aunque se necesita mayor experiencia.

El empleo aislado de corticoides, azatioprina y ciclofosfamida no ha dado, al parecer, resultados satisfactorios.

VASCULITIS CUTÁNEAS

Dra. María Susana Romano

La piel, como escaparate que es de todo lo que ocurre en el organismo y especialmente de las enfermedades sistémicas; presenta con gran frecuencia alteraciones diversas como manifestación de las numerosas vasculitis sistémicas primarias, como ya se describió en cada cuadro específico. También son sumamente frecuentes las alteraciones cutáneas provocadas por las vasculitis secundarias, como veremos en ese grupo de enfermedades. Pero además hay algunas formas de vasculitis que solo parecen producir lesiones cutáneas, es decir, están localizadas en este tejido, y es especialmente de ellas que vamos a ocuparnos en este capítulo. Una de las razones de la elevada incidencia de estas lesiones en piel es sin dudas su riqueza en vasos, ya que posee el 30 % del árbol vascular sistémico.

Las vasculitis cutáneas en general se caracterizan por comprometer especialmente pequeños vasos, sobre todo vénulas y capilares. La localización más frecuente son los miembros inferiores, en especial las piernas, favorecidas seguramente por la presión hidrostática aumentada y por la consiguiente éstasis circulatoria provocada por la fuerza de gravedad y que ejercen su máxima acción a nivel venular y capilar.

Las manifestaciones clínicas consisten en lesiones de aspecto variado, tales como elementos maculares, papulonecróticos, placas urticarianas, vesículas, ampollas, púrpura palpable, nódulos, necrosis y ulceraciones.

El examen histopatológico de las áreas afectadas descubre las imágenes descriptas en las vasculitis de pequeños vasos, primarias o secundarias, con alteraciones que oscilan desde una simple tumefacción endotelial hasta la destrucción más o menos pronunciada o aun completa de la pared vascular, asociada a un infiltrado inflamatorio variable en número y tipo de sus componentes celulares, siendo las leucocitoclásticas las formas más frecuentes.

Estas alteraciones de los vasos cutáneos son las responsables de las manifestaciones clínicas visibles antes mencionadas. Debemos mencionar, por sus características

especiales, las lesiones denominadas: necrobiosis grasa o citoesteatonecrosis con formación de granuloma lipofágico, el livedo reticularis o racemoso y la necrosis escarótica radiada, por su frecuencia y valor diagnóstico histopatológico.

Con el nombre de enfermedad de Gougerot-Ruiter, los dermatólogos designaban hasta hace algunos años, una serie de manifestaciones dermatológicas vasculíticas, que clasificaban en formas agudas, subagudas y crónicas, y que a la luz de los conocimientos actuales no son sino las manifestaciones dermatológicas de las vasculitis de pequeños vasos o leucocitoclásticas que ya describimos entre las vasculitis primarias sistémicas, por lo cual no volveremos a referirnos a estos síndromes.

Vasculitis Cutáneas Localizadas

Las entidades nosológicas más conocidas y frecuentes que decribiremos en este amplio grupo son las siguientes: Eritema elevatum diutinum, Eritema nudoso, hipodermitis nodular subaguda migratriz, Dermatosis neutrofílica febril aguda (Síndrome de Sweet), Eritema Indurado de Bazin, Granuloma facial, Tuberculides papulonecróticas, Fenómeno de Lucio, Livedo reticularis con ulceraciones de verano y como miscelanea la Papulosis atrofiante maligna.

A) Eritema Elevatum Diutinum (E.E.D.)

Definición: Es una enfermedad cutánea crónica poco frecuente, que se caracteriza por presentar pápulas, placas y nódulos persistentes de color rojo, púrpura o amarillento, que en la histología revelan la existencia de venulitis leucocitoclásticas, asociadas a infiltrado inflamatorio dérmico pronunciado.

Epidemiología: Es una enfermedad como dijimos, poco frecuente, limitándose las publicaciones a casos aislados y algunas series pequeñas.

Etiopatogenia: La etiología del E.E.D. permanece desconocida. En el plasma de estos pacientes se encuentra mayor ligadura de C1q, lo que sugiere que los complejos inmunes desempeñan algún papel en su patogenia. En muchos casos se registra asociación con infecciones estreptococcicas y aumento de la reactividad a la prueba cutánea con

estreptokinasa -estreptodornasa. La relación entre estas observaciones y la patogenia de esta enfermedad no es clara hasta el momento.

Cuadro Clínico: Las lesiones cutáneas son variadas, pero de distribución simétrica, localizadas en las extremidades y en la región sacra. Las pápulas, placas y nódulos, de color rojo, púrpura o amarillos se localizan con predilección en la piel que cubre las articulaciones y la zona glútea; no se adhieren a los planos profundos. Cuando se resuelven, dejan un área con piel plegada, hiper o hipopigmentada. Estas lesiones tienen un curso muy crónico (5, 10 o más años) dejando secuelas con alteraciones pigmentarias y atrofias de piel.

Biopsia: El patrón característico consiste en vasculitis (venulitis) leucocitoclástica con hialinosis de la pared vascular, que dá la típica imágen en "catáfila de cebolla", e infiltrado inflamatorio de piel.

Diagnóstico: Se establece por la clínica, confirmándose mediante biopsia cutánea.

Tratamiento: Los tratamientos con corticoides, citostáticos y radioterapia no proporcionan resultados seguros. En cambio las lesiones cutáneas responden favorablemente, a veces de forma espectacular, al tratamiento con Dapsona, en dosis de 100 a 250 mgr. diarios en dosis fraccionadas, que las hace desaparecer en pocos días.

C) Hipodermitis Nodular Subaguda

Definición: Es una dermopatía circunscripta de evolución prolongada que afecta un miembro inferior de mujeres en edad fértil.

Etiopatogenia: La hipodermitis nodular subaguda migratriz (Vilanova, Piñol Aguadé) aparece casi exclusivamente en el sexo femenino y posee su mayor incidencia entre la tercera y la quinta décadas de la vida. A veces, está precedida por gripe, faringitis, angina o poliartralgias. También se conocen casos relacionados con el embarazo, los anovulatorios y los traumatismos.

Manifestaciones Clínicas: Se localiza con predilección en la cara anterior de pierna, tobillo, dorso de pie o alrededor de la rodilla, en raras ocasiones en la cara posterior de pierna, muslo o región glútea. En la mayoría de los casos afecta una sola pierna.

Comienza con un nódulo hipodérmico de tamaño variable entre arveja y cereza, que puede acompañarse de intenso edema perilesional. Pocos días después el elemento crece de manera extensiva y constituye una placa eritematoviolácea, de 10 a 15 centímetros de diámetro, con límites redondeados o policíclicos, que en ocasiones llega a ocupar toda la cara anterior, lateral o posterior de una pierna. La placa crece por uno de sus bordes, con aspecto inflamatorio mientras cura por el opuesto, su consistencia oscila entre pastosa y esclerodermiforme. Después de un período migratorio de meses (promedio: 5 meses) la placa se resuelve, y adopta un aspecto descamativo y pigmentario.

Laboratorio: El estado general no se altera. Los exámenes de laboratorio pueden evidenciar eritrosedimentación acelerada, antiestreptolisinas elevadas y, ocasionalmente, factor reumatoideo positivo.

Biopsia: Los estudios histológicos demuestran que la lesión fundamental es una capilaritis universal hipodérmica, con infiltración inflamatoria histiocitaria, fibroblástica y monocitaria, que localiza exclusiva o predominantemente en los tabiques interlobulillares del tejido adiposo. Se observa una tumefacción endotelial y gran número de células gigantes provenientes de la proliferación endotelial. Los grandes vasos no experimentan alteraciones significativas y el tejido adiposo está poco o nada invadido por el proceso.

Diagnóstico Diferencial: El principal diagnóstico diferencial se plantea con el eritema nudoso. Al respecto debe tenerse en cuenta que la hipodermitis nodular subaguda migratriz aparece en la edad adulta y posee un neto predominio por el sexo femenino, se inicia por una o muy pocas lesiones, que crecen de manera extensiva, muy lentamente, sin apariencia contusiforme, afectando la mayoría de las veces una sola pierna. Su lesión histológica fundamental es una capilaritis, quedando respetados los grandes vasos, no responde a los medicamentos que controlan el eritema nudoso sino, de manera especial al ioduro de potasio.

Evolución: Generalmente es de evolución subaguda (promedio 5 meses) y suele curar espontáneamente. Si bien las recidivas son poco frecuentes, pueden presentarse aún después de que la paciente esté libre de síntomas.

Tratamiento: Esta enfermedad suele responder bien al tratamiento con corticoides y al ioduro de potasio, tratamientos que deben ser prolongados para evitar recidivas.

D) Dermatosis Neutrofílica Febril Aguda

Definición y Concepto: La **dermatosis neutrofílica febril aguda** (Síndrome de Sweet) suele seguir a una infección respiratoria superior, con cuadro gripal, o a una vacunación; en oportunidades, el proceso se presenta en pacientes con rectocolitis ulcerohemorrágica. Todas estas concomitancias, dieron pie a la teoría que considera al síndrome como una reacción de hipersensibilidad. Hasta la comunicación de Matta y col. (1973) describiendo el síndrome de Sweet en dos pacientes con leucemia mieloide aguda, no existían publicaciones de enfermedades sistémicas concomitantes. Recientemente, se han agregado nuevas observaciones de este tipo de asociación, en alguna de las cuales el infiltrado cutáneo se hallaba constituído por mieloblastos. La dermatosis neutrofílica febril de la leucemia mieloide representaría una reacción inespecífica al proceso de la enfermedad maligna subyacente.

Manifestaciones Clínicas: Este proceso afecta sobre todo a mujeres en la edad media de la vida. Se inicia con fiebre alta, permanente y alteración del estado general; luego se instala un brote agudo de nódulos o placas, inflamatorios, calientes, dolorosos, tensos, rojizos, que se localizan con predilección en antebrazos, cuello y cara distribuyéndose a veces con cierta simetría. Después de 15 a 20 días, las lesiones tienden a resolverse por el centro, originando figuras anulares. Suelen asociarse conjuntivitis, episcleritis y poliartralgias.

Biopsia: El examen histopatológico, muestra invasión de la dermis por un infiltrado con neto predominio de polimorfonucleares, y grado variable de leucocitoclasis. A nivel vascular, los principales hallazgos consisten en vasodilatación y tumefacción endotelial.

Laboratorio: En los análisis de rutina se destacan una neutrofilia, casi constante, y la eritrosedimentación acelerada. Los casos asociados con leucosis exhiben las alteraciones correspondientes en el hemo y mielograma.

Diagnóstico Diferencial: El diagnóstico diferencial se plantea, sobre todo, con el eritema polimorfo. En este último predominan netamente las lesiones en cocarda, que casi siempre abarcan palmas y plantas, los elementos son de menor tamaño y con frecuencia se detectan manifestaciones erosivas a nivel de la cavidad bucal.

Tratamiento: El síndrome de Sweet responde favorablemente a la terapéutica corticoidea sistémica; no obstante, el cuadro posee una marcada tendencia a la recidiva.

F) Granuloma Facial (G.F.)

Definición y Cuadro Clínico: El granuloma facial, como su nombre lo indica, consiste en la aparición de nódulos o placas, de color variable entre rosado y violáceo en la piel de la cara. Estas lesiones son generalmente asintomáticas, poco infiltradas y de bordes netos. Su superficie es lisa con presencia de telangiectasias y en ella se destacan los orificios pilosebáceos dilatados. Las lesiones se localizan en frente, mejillas, nariz y mentón.

Biopsia: El examen histopatológico revela dilatación de los capilares, que con frecuencia presentan además degeneración parietal fibrinoide y diapédesis de eritrocitos. Existe también un profuso infiltrado celular de la dermis, separado de la epidermis por un verdadero “muro de contención” constituído fundamentalmente por eosinófilos y neutrófilos, a los que suelen agregarse linfocitos, plasmocitos, mastocitos e histiocitos, con presencia de imágenes de leucocitoclasia.

Diagnóstico Diferencial: Debe realizarse sobre todo con el linfocitoma cutis y las picaduras de artrópodos, que suelen producir lesiones clínicamente similares. En el linfocitoma cutis el estudio microscópico demuestra la existencia de una franja de fibras colágenas subepidérmicas indemnes, pero en la dermis papilar y mediana se observa un denso infiltrado linfocitario que en algunas zonas adopta disposición folicular, con presencia de linfoblastos, células reticulares e histiocitos, sin alteraciones vasculares significativas.

En las picaduras de artrópodos se advierte la presencia de un infiltrado dérmico masivo, que generalmente contiene eosinófilos y células mononucleares atípicas. Según la agresividad del veneno y la respuesta inmunológica y reaccional del individuo, pueden observarse imágenes de vasculitis más o menos severas y/o de inflamación granulomatosa.

Las lesiones del granuloma facial crecen muy lentamente, persistiendo durante años. Excepcionalmente pueden involucionar.

H) Fenómeno de Lucio

Esta dermatosis, denominada así en honor al autor que la descubrió, es una reacción peculiar que se observa en la lepra lepromatosa difusa (denominada lepra manchada o lazarina por Lucio y Alvarado).

Cuadro Clínico: Esta reacción se caracteriza por la aparición de máculas rojizas, triangulares o irregulares, dolorosas, y que aparecen en grupos, especialmente en las piernas. En pocos días, estas máculas se tornan purpúricas y posteriormente se oscurecen, recubriéndose de una costra parda y seca, que generalmente cae en el término de dos semanas, dejando una cicatriz hipopigmentada. En otros casos, en las formas más severas, pueden producirse ampollas que luego evolucionan a úlceras en sacabocado, de evolución tórpida.

Biopsia: El estudio microscópico, realizado durante la fase eritematosa, muestra vasodilatación de arteriolas y capilares, que están invadidos y rodeados por polimorfonucleares, con franco edema de epidermis.

En la etapa necrótica, los pequeños vasos del dermis están destruidos trombosados e invadidos por un infiltrado de polimorfonucleares, todo esto acompañado de necrosis de la epidermis. En todo el foco inflamatorio se observan numerosos bacilos de Hansen.

En el estadío cicatrizal, la biopsia muestra una epidermis atrófica, en tanto que la dermis aparece fibrosada.

La evolución, el pronóstico y el tratamiento de este proceso dependen de la enfermedad causal (lepra lepromatosa difusa) que puede consultarse en los Tratados de Dermatología.

I) Livedo reticularis con ulceraciones de verano

(Síndrome de Bard-Winkelmann)

"El lívedo reticularis" también conocido como "Vasculitis hialinizante segmentaria", es una afección que se observa sobre todo en mujeres de mediana edad, obesas, hipertensas y con alteraciones circulatorias venosas, en las que comprometen sobre todo las piernas.

En ellas la piel adquiere un aspecto reticulado violáceo, y durante la temporada estival aparecen ulceraciones recidivantes.

Clínicamente el proceso se inicia con algias, edemas y brotes purpúricos en ambas piernas. Sobre las áreas purpúricas se desarrollan en pocos días ulceraciones superficiales muy dolorosas, en especial durante la noche y en ambientes cálidos.

Patogénicamente las lesiones se explican por la éstasis venosa y las trombosis que ocurren en los vasos, con la consiguiente necrosis isquémica de la epidermis.

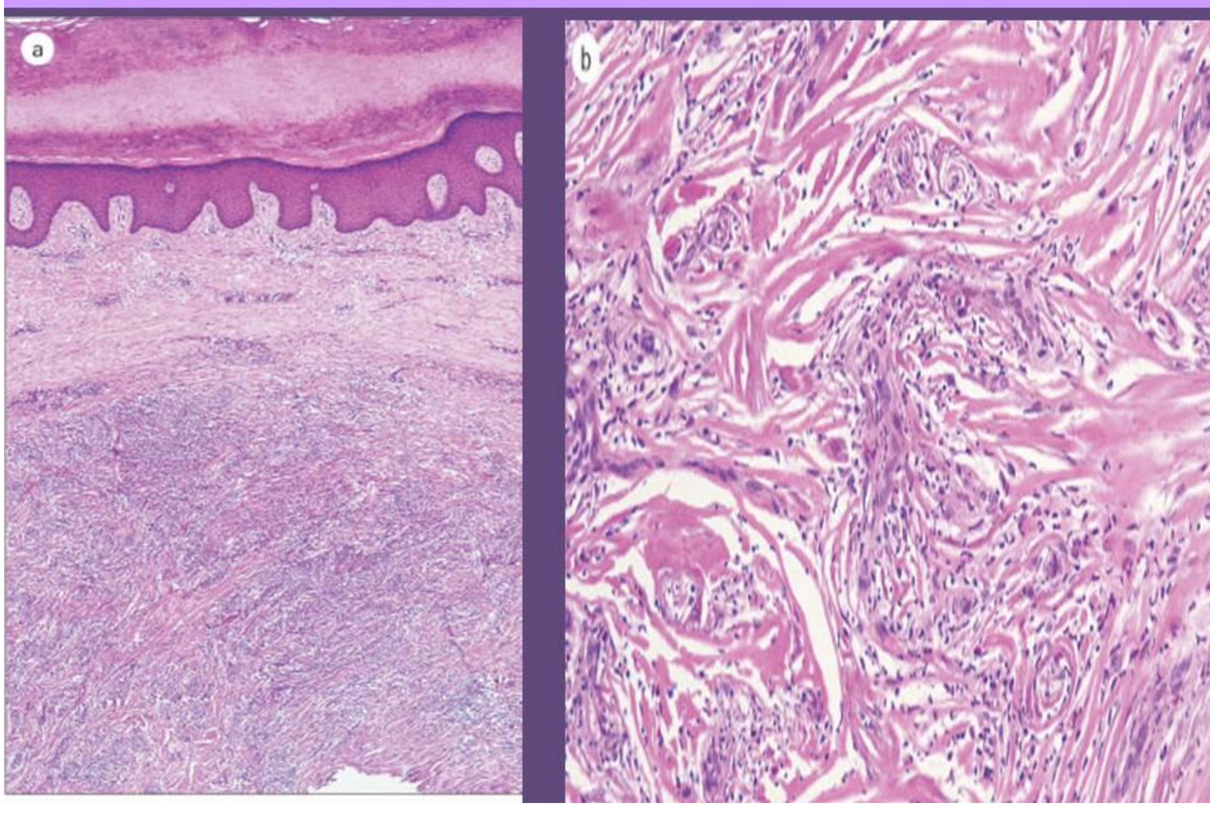
El examen histopatológico destaca la existencia de necrosis de las paredes de vénulas y arteriolas, asociadas a trombosis y a un infiltrado inflamatorio con predominio linfocitario. La neoformación de capilares constituye un hallazgo constante.

El curso evolutivo de esta dermopatía vasculítica es lento y penoso, con las típicas recidivas estivales, y lleva progresivamente a diversos grados de deterioro funcional.

El tratamiento consiste en procurar hacer adelgazar y mejorar la circulación venosa de los miembros inferiores con ejercicios y tratamientos médicos y quirúrgicos adecuados a cada caso.

ERITEMA ELEVATUM ET DIUTINUM

Nódulos dérmicos .células ahusadas, con estroma hialinizado Fibrosis perivascular
”en catáfilas de cebolla”

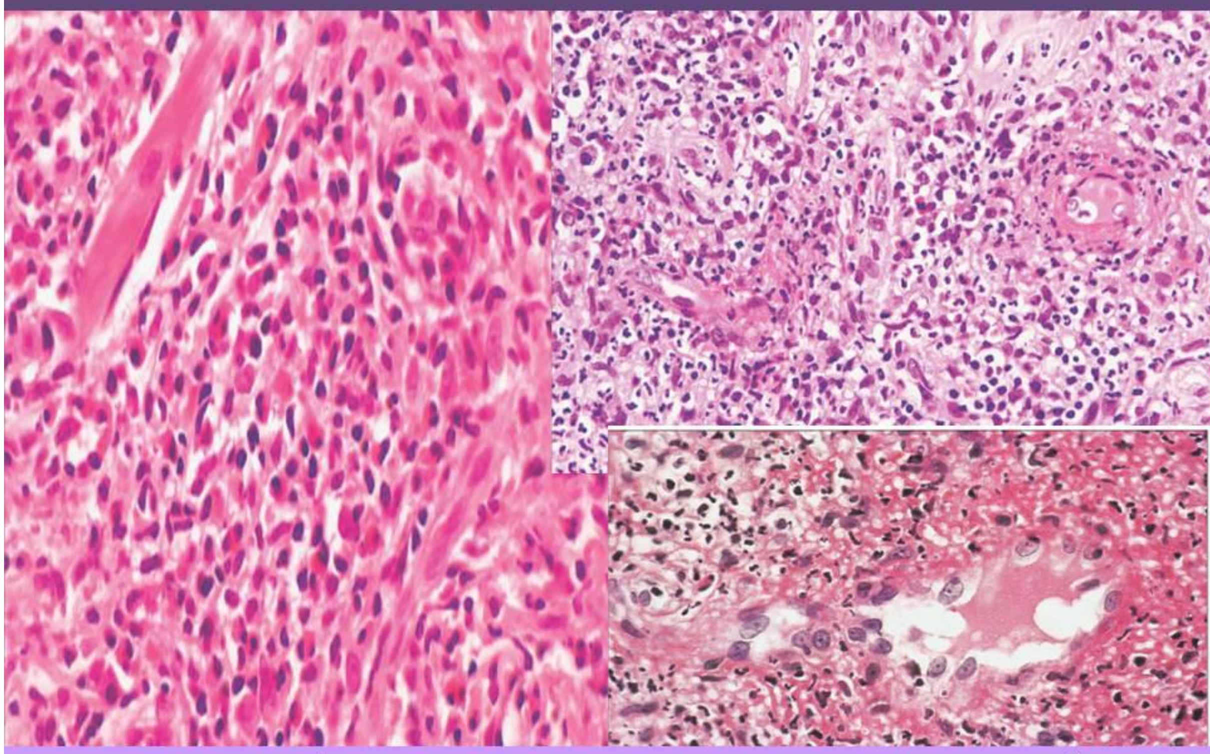


GRANULOMA FACIAL





Cara, prominencia malar, oído, frente (extremidades, cuello, CC. pecho)



Eosinófilos

endotelios hinchados, con depósitos de fibrina


Vasc. De Winkelmann
b
a
Atrofia blanca de Millán

VASCULITIS RETINALES

Dr. Ernesto D. Marengo

Las vasculitis de la retina pueden clasificarse en primarias o aisladas, en cuyo caso no se encuentra ninguna otra localización vasculítica en todo el organismo, constituyendo la denominada enfermedad de Eales (en honor a su descubridor) y vasculitis retinales secundarias o asociadas, ya sea a enfermedades sistémicas (especialmente autoinmunes e infecciosas) o a otras enfermedades oculares, tales como uveitis, coroiditis, retinopatía de Birdshot, etc.. En la mayoría de los casos de vasculitis retinales, los vasos más afectados son las pequeñas venas, que sufren flebitis con periflebitis y envainamiento, pero a veces se comprometen también las arteriolas y, en algunos casos inclusive puede predominar el daño arteriolar.

Consignamos en el siguiente cuadro, las principales enfermedades sistémicas e infecciosas que pueden producir Vasculitis retinales.

Desórdenes con Vasculitis retinales como hallazgos comunes.

Sistémicos	**Infecciosos**
Enf. de Behcet	Sífilis
Sarcoidosis	Toxoplasmosis
Lupus erite. sist.	Toxocariasis
Esclerosis múltiple	Tuberculosis
Granulom. de Wegener	Citomegalovirus
Enf. de Takayasu	Herpes simple
Enf. de Buerger	Herpes zoster
Poliarteritis nudosa	Candidiasis
Polimiositis	Brucelosis
Dermatomiositis	Ricketsiosis
Enf. de Crohn	Mononucleosis
Arteritis temporal	Amebiasis
	Enf. de Whipple

Las vasculitis de cualquier origen, ocasionan a nivel ocular secuelas con igual substracto patológico y puede acompañar también a inflamaciones primarias de asiento ocular.

Las manifestaciones clínicas de las vasculitis son generalmente no específicas al principio, con infiltrados perivasculares y posterior organización, conocido como "envainamiento" (adelgazamiento vascular con involución venosa). Entre ellas destacamos por su mayor frecuencia a:

1 - Enfermedad de Behcet: Es un desorden multisistémico caracterizado por úlceras bucales y genitales, episodios inflamatorios intraoculares recurrentes y alteraciones dermatológicas. Si bien en un porcentaje alto de casos hay una uveitis posterior con edema y hemorragias retinales, vitreitis y vaso oclusión retinal con zonas de isquemia, la característica del cuadro está dado por la uveitis bilateral recurrente no granulomatosa con hipopion.

Este cuadro, severo por su pronóstico, es infrecuente en nuestro medio, dándose fundamentalmente en la franja euroasiática comprendida entre los 30º y 45º de latitud.

2 - Poliarteritis: Esta puede presentarse como una iritis bilateral, vitreitis y vasculitis retinal involucrando venas y arterias.

3 - Lupus Eritematoso Sistémico: Cuando el LES compromete al S.N.C. también suele acompañarse de un cuadro retinal vaso-oclusivo con mal pronóstico visual.

4 - Enfermedad de Whipple: En un pequeño número de casos la fluo-resceinoretinografía muestra vasculitis difusa con hemorragias, exudados, oclusión capilar retinal y compromiso coroideo.

5 - Tuberculosis: Existen publicaciones de vasculitis de la arteria central de la retina.

6 - Enfermedad de Crohn: El ojo puede estar afectado en esta entidad de diversas maneras, incluyendo uveitis, retinitis, escleritis y queratitis. Duker y col. reportaron pacientes con severa arteritis retinal bilateral obliterativa y flebitis.

Enfermedad de Eales (Vasculitis Aislada de la Retina)

Introducción y Concepto

La enfermedad de Eales es considerada - a pesar de algunas controversias en cuanto a su precisa definición - como una **vasculopatía obliterativa idiopática que afecta primariamente la retina periférica en múltiples cuadrantes, usualmente de comienzo anterior al ecuador y progresando hacia el polo posterior.** Con la progresión, extensas áreas de **noperfusión** pueden desarrollarse. Los hallazgos anteriormente descriptos están acompañados de una reacción inflamatoria uveal marcada o no, y pueden tener **neovascularización** retinal. Esta neovascularización, usualmente en los límites de las áreas perfundidas y no perfundidas, frecuentemente resultan en hemorragias vítreas.

Epidemiología: Muy poco frecuente en nuestro medio, esta enfermedad es responsable de la pérdida visual en gran número de habitantes en India, Pakistán y Afganistán. Típicamente afecta de forma predominante a hombres jóvenes y saludables, en la tercera y cuarta décadas de la vida, de acuerdo con la mayoría de los trabajos consultados, aunque algunos autores como Perrie, Murphy y Anderson sostienen que la prevalencia es similar para ambos sexos.

Etiopatogenia: Esta enfermedad fue descripta en 1880 por el oftalmólogo Henry Eales, que la caracterizó como un síndrome compuesto por alteraciones visuales provocadas por hemorragias vítreas recurrentes en hombres jóvenes con constipación.

Este autor observó anormalidades venosas retinales y atribuyó las hemorragias vítreas a la ruptura de las venas por el aumento de la presión venosa provocada por los esfuerzos defecatorios debidos a la constipación. Esta explicación patogénica ha sido descartada a la luz de los conocimientos actuales sobre la enfermedad, aceptándose en cambio que se trata de un proceso inflamatorio vascular (vasculitis) predominantemente venosa (flebitis) con oclusión y noperfusión, seguido de neovascularización.

La etiología de la enfermedad permanece desconocida y hay autores, como Duke Elder, que piensan que se trata de un síndrome plurietilógico (de diversas causas), que se clasifica como idiopático ante el fracaso de encontrar la causa determinante.

Pathwa y col. sugieren que la etiología sería tuberculosa pues encontraron en sus pacientes un alto porcentaje con reacción de Mantoux positiva: 87 % de 141 casos.

Otro factor etiológico reportado en numerosos trabajos es la enfermedad embólica retinal, como ha ocurrido en muchos casos clasificados como vasculitis retinal idiopática que resultaron ser de origen embólico.

Sin embargo, después de considerar todas estas posibles etiologías, persiste un gran grupo de pacientes con vasculitis e hipoperfusión retinal en los cuales no se encuentra causa alguna responsable, y es a estos cuadros a los que se denomina enfermedad de Eales, que para numerosos investigadores es una entidad distinta, con rasgos fundoscópicos y angiofluoresceinográficos propios.

Respecto a la patogenia, algunos autores sostienen la teoría del mecanismo autoinmune por haber encontrado en muchos casos inmunocomplejos circulantes (Kalpana y col.) pero no está aún demostrado.

Rasgos Clínicos: La enfermedad puede comenzar con un edema retinal seguida por un englobamiento progresivo de las vénulas (periflebitis). Generalmente el desorden comienza en la retina periférica pero en ocasiones puede iniciarse en la cabeza del nervio óptico simulando una oclusión venosa. La periflebitis puede involucrar grandes porciones de las vénulas, pero de modo irregular. A diferencia de las oclusiones venosas en el polo posterior, las oclusiones en la periferia pueden no dejar exudados algodonosos.

La mayoría de los pacientes desarrollan compromiso bilateral pero asimétrico.

Un grado variable de no perfusión retinal periférica se presenta en todos los pacientes con esta enfermedad. La no perfusión es generalmente confluente y se demarca claramente de la retina posterior perfundida. Finas líneas blancas representan los restos de vénulas obliteradas (venas fantasmas) y son halladas en las áreas de no perfusión. La retina temporal es la más comunmente afectada. El desarrollo de neovasos puede ser rápido y formarse bien en el disco (NVD) o neovasos en el resto de la retina (NVE). Estos vasos anormales pueden sangrar y son la causa principal de pérdida visual en esta enfermedad.

Hemorragias vítreas recidivantes con contracción vítrea y desprendimiento de retina son los pasos posteriores en el desarrollo de esa entidad. Neovascularización del iris también ha sido descripta.

Sin embargo, a pesar de que la enfermedad puede evolucionar de esta manera, en algunos pacientes el proceso puede regresar espontáneamente.

El curso clínico de la enfermedad es muy variable. A pesar que la agudeza visual de estos enfermos puede variar entre normal y la falta de percepción luminosa, muchos ojos conservan buena agudeza. La hemorragia vítrea es la mayor causa de pérdida visual, siguiéndole en orden de frecuencia el desprendimiento de retina y el glaucoma neovascular. Ocasionalmente puede ser causada por edema macular cistoide o membranas epiretinales. También algunos pacientes han presentado zonas de no perfusión en la mácula y en estos casos la visión es inferior a 20/400.

Como dijimos, la mayoría de los pacientes con enfermedad de Eales conservan al menos en un ojo una agudeza visual suficiente para la lectura pero muchos de ellos son legalmente ciegos.

Diagnóstico y Diagnóstico Diferencial: El diagnóstico de enfermedad de Eales es un diagnóstico de descarte, que surge después de eliminar toda posible causa conocida, vale decir, todas las vasculitis retinales secundarias a enfermedades sistémicas, infecciosas y otras afecciones oculares, para lo cual será necesario realizar una historia clínica completa y minuciosa con un examen clínico exhaustivo y solicitar los análisis necesarios para descartar todas las causas más frecuentes.

Evolución y Pronóstico: Se trata de una enfermedad de evolución crónica con brotes de agudización de severidad variable, que habitualmente compromete la visión en diverso grado. El pronóstico visual es variable, pues al no existir hasta el momento tratamientos realmente efectivos depende de la severidad de cada caso.

Tratamiento: Dentro del numeroso arsenal terapéutico, ninguno de ellos han sido beneficiosos. Se propuso curas de desensibilización, fibrinolíticos, tuberculostáticos, corticosteroides, vitamina C, extracto de tiroides, sin haber obtenido alguna respuesta

favorable. La fotocoagulación con laser constituye una medida terapéutica notablemente eficaz aunque no definitiva, en el tratamiento de la neovascularización de la enfermedad de Eales. Sin embargo, el mayor o menor éxito terapéutico mediante el empleo de la fotocoagulación depende del “momento evolutivo” de la enfermedad.

La vitrectomía puede ser empleada removiendo la fibrosis asociada por las hemorragias vítreas recidivantes, y parece ofrecer buenos resultados.

La enfermedad de Eales es un desorden conocido desde hace tiempo, pero poco es lo que sabemos en realidad de ella. Hasta que no entendamos más sobre su etiología y patogénesis sólo seremos capaces de tratar las complicaciones secundarias de esta enfermedad.

VASCULITIS SECUNDARIAS

Como consignamos en la clasificación, las vasculitis secundarias pueden ocurrir en tres importantes grupos de enfermedades:

1) En las enfermedades difusas del tejido conectivo o colagenosis.

2) En las neoplasias, y;

3)En algunas enfermedades infecciosas,

de las cuales constituyen complicaciones más o menos importantes, y pueden ensombrecer el pronóstico de las mismas si no se tratan adecuadamente.

Nos ocuparemos a continuación de las características clínicas y patológicas de las vasculitis secundarias más importantes por su frecuencia.

Vasculitis Secundarias de las Colagenosis

Estas vasculitis secundarias pueden tener diversas características anatomo-clínicas en las diversas colagenopatías, por lo cual las estudiaremos por separado, comenzando por:

Vasculitis de la Artritis Reumatoidea

Según la teoría de Mc Duffie, la vasculitis de los pequeños vasos sería la lesión elemental en la patogénesis de la artritis reumatoidea. Apoyan este concepto los fenómenos inflamatorios que se observan en los vasos pequeños en etapas precoces de las lesiones más características de esta enfermedad, como son las sinovitis y nódulos reumatoideos.

Pero dejando aparte estas alteraciones, en la evolución de la poliarteritis crónica y especialmente en aquellos cuadros severos, con serología positiva e invalidantes, ocurren con frecuencia complicaciones dependientes de vasculitis que afectan a vasos de mayor calibre, tanto arteriales como venosos, que desde el punto de vista clínico pueden ser localizadas o sistémicas.

Las complicaciones localizadas ocurren sobre todo en piel donde pueden adoptar tres formas principales:

1) Puede presentarse un cuadro de púrpura palpable por vasculitis leucocitoclástica (poco frecuente) que debe diferenciarse de las púrpuras secundarias a tratamientos intensos y persistentes con corticoides.

2)El segundo tipo de lesión es la denominada vasculitis digital que se presenta como lesiones necróticas periungueales o del pulpejo de los dedos, habitualmente pequeñas e indoloras, pero que pueden ser dolorosas y más extensas, ocurriendo en los casos más severos verdaderas gangrenas digitales.

3) El tercer tipo de lesión cutánea producida por vasculitis son las ulceraciones por necrosis dermo-epidérmica que ocurren sobre todo en miembros inferiores y especialmente en regiones maleolares y piernas. Estas lesiones pueden producirse por traumatismos leves o ser de aparición espontánea, suelen ser indolentes, pueden ser más o menos extensas y son de lenta cicatrización. Además de estas manifestaciones orgánicas, recordemos que en las formas activas de artritis reumatoidea pueden ocurrir fenómeno de Reynaud y esclerodactilia como manifestación de vasculitis de arterias digitales.

Las vasculitis reumatoideas sistémicas son patologías que pueden comprometer gravemente el cuadro general, según sus localizaciones y extensión. Dentro de las manifestaciones vasculíticas viscerales más importantes se han descripto la vasculitis cerebral, cuadro que se caracteriza, al igual que la vasculitis aislada idiopática, por cefalea, trastornos de memoria y personalidad y alteraciones de la conciencia, con convulsiones y luego signos de foco, tales como hemiparesias, afasias, hemianopsias, etc.

Otra localización descripta, aunque poco frecuente, es la vasculitis coronaria, que puede manifestarse con los distintos cuadros de cardiopatía isquémica incluyendo IAM.

Asimismo, son poco frecuentes las manifestaciones renales y gastro-intestinales debidas a vasculitis.

Por último, recordemos que algunos pacientes pueden presentar cuadros de mononeuritis debidos a vasculitis de la vasa nervorum.

Desde el punto de vista etiológico, es necesario recordar el efecto nocivo del hábito de fumar, que favorece la aparición de las complicaciones vasculíticas, por lo cual conviene aconsejar a estos pacientes para que eliminen este tóxico.

Patogenia: si bien las vasculitis reumatoideas han venido siendo aceptadas como enfermedades producidas por depósito de inmunocomplejos, en el momento actual se piensa, que intervienen diversos factores inmunológicos en su producción.

Dentro de las alteraciones serológicas, es clásica su asociación con altos títulos de factor reumatoideo (F.R.). el F.R. IgM, presente en la mayoría de pacientes con A.R., tiene escasa relación con la aparición de Vasculitis. En cambio el F.R. IgG, cuando está presente, tiene fuerte asociación con manifestaciones sistémicas y en especial con vasculitis.

Otra alteración serológica que parece tener importancia diagnóstica y evolutiva que parece tener importancia diagnóstica y evolutiva en vasculitis reumatoidea, parece ser la hipocomplementemia, en especial de C4, que habitualmente se encuentra en estos pacientes.

Un tercer signo habitual en estos pacientes, pero inespecífico, es el aumento del porcentaje de linfocitos circulantes activados.

Por otra parte, diversos tipos de autoanticuerpos, que podrían influir en forma directa o indirecta en la inflamación vascular, se asocian frecuentemente a distintas formas de vasculitis reumatoideas. Los anticuerpos antinucleares (ANA) son positivos en un alto porcentaje de pacientes. Los anticuerpos ANCA suelen encontrarse en diversos tipos de vasculitis. Los ANCA presentes en vasculitis reumatoideas están dirigidos contra lactoferrina (no contra Proteasa (ANCAC) ni mietoperóxidas (ANCAP).

También se encuentran con frecuencia en estos pacientes anticuerpos anti celulares endoteliales (AECA) aunque se discute su acción sobre dichas células.

Ultimos estudios inmunogenéticos informan que, mientras la enfermedad reumatoidea con compromiso puramente articular se asocia a una gran variedad de alelos HLA DRB1, los pacientes con manifestaciones sistémicas tienen casi exclusivamente el alelo HLA DRB1 ó 4, que podría ser dominante para esas manifestaciones.

Este alelo se presenta en alrededor del 50% de casos de vasculitis reumatoidea.

Los estudios histopatológicos han permitido distinguir tres tipos de vasculitis secundarias a artritis reumatoidea:

1) Formas leucocitoclásticas, de pequeños vasos, especialmente de piel, responsables de los cuadros de púrpura palpable.

2) Formas endarteríticas, con oclusión progresiva de la luz vascular, donde se encuentran depósitos de IgG o IgM asociadas a complemento, hiperplasia endotelial e infiltración por células inflamatorias polinucleares y mononucleares. Este tipo de vasculitis es la responsable de la mayoría de los casos descriptos tanto de piel como sistémicos.

3) Formas panarteríticas, menos frecuentes de forma pura, pero que con frecuencia se asocia a la forma anterior.

Tratamiento: La existencia de vasculitis en cualquiera de sus formas, es una de las claras indicaciones de empleo de corticoides en la artritis reumatoidea.

Las dosis a emplear son variables, según el tipo y severidad de la vasculitis. En la púrpura palpable y en la vasculitis digital leve suelen ser suficientes dosis antiinflamatorias del orden de los 10 a 20 mgr. de prednisona o similares, en tanto que en las ulceraciones extensas será algo superior (20 a 30 mgr.) y en las formas sistémicas se usarán dosis inmunosupresoras del orden de 1 mgr/kgr/día. En el caso de la vasculitis cerebral podrá usarse, si no responde a los corticoides solos, la asociación aconsejada por Fauci de prednisona y ciclofosfamida a días alternos, según se describió para las vasculitis aisladas idiopáticas del S.N.C.

Cuando existan úlceras serán tratadas con cuidados locales, antisépticos y cicatrizantes, tratándose estrictamente toda infección complicante. En estos casos parece ser útil el uso de antiagregantes plaquetarios y en las formas crónicas, la D-penicilamina.

También pueden ser útiles, los vasodilatadores y fármacos hemorreológicos.

Complicaciones Vasculares del L.E.S.

El Lupus eritematoso sistémico, enfermedad típicamente autoinmune, cuya incidencia parece ir en aumento, se complica con bastante frecuencia, de alteraciones vasculares, algunas de las cuales se deben a distintas formas de vasculitis, en tanto que otras son producidas por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos o anticuerpos inhibidores lúpicos. Y un último grupo causado por acción directa de complemento activado en la circulación que produce alteración endotelial con aumento de adherencia plaquetaria y formación de trombos hialinos (Leucotrombosis) Estudiaremos a continuación cada uno de estos grupos de complicaciones vasculares.

Vasculitis Lúpicas

Las vasculitis L.E.S. pueden clasificarse en vasculitis cutáneas, mucosas y viscerales.

Se describen tres tipos de vasculitis cutáneas, a saber:

1) Púrpura palpable, por vasculitis leucocitoclástica de pequeños vasos que, como ya indicamos anteriormente, se manifiesta por la presencia de pápulas inflamatorias y petequias palpables especialmente a nivel de extremidades.

2) Vasculitis de tipo obstructivo, de vasos algo mayores (arteriolas o arterias) con aparición de úlceras necróticas o de verdaderas gangrenas, especialmente digitales.

3) Como un cuadro de "lívedo reticularis" que suele presentarse sobre todo en pacientes que tienen asociados anticuerpos antifosfolípidos.

Las vasculitis mucosas, que ocurren con mayor frecuencia en boca y fosas nasales, se manifiestan como ulceraciones en esas mucosas, constituyendo uno de los criterios diagnósticos de esta enfermedad.

Las principales vasculitis viscerales del L.E.S. son las que afectan al sistema nervioso, aparato digestivo, corazón, pulmones y riñones.

Dentro de las vasculitis que afectan al sistema nervioso se distinguen las que afectan al S.N.C. provocando la denominada cerebritis lúpica (cuya patogenia es compleja) y las que afectan al sistema nervioso periférico, produciendo cuadros de mononeuritis.

Las alteraciones del S.N.C., que se presentan hasta en un 30 % de pacientes lúpicos, consisten en cuadros psicóticos, caracterizados por deterioro de la orientación, percepción, capacidad para calcular, y aparición de ilusiones y alucinaciones. Este cuadro puede ser permanente o tener períodos de lucidez, persistiendo a veces la desorientación temporoespacial. Generalmente ocurre en pacientes con cuadros más o menos severos y aparece de forma aguda en momentos de actividad de la enfermedad. En general es reversible, aunque a veces puede hacerse crónica con demencia progresiva irreversible.

Otra manifestación de vasculitis lúpica del S.N.C. son las convulsiones, que ocurren en alrededor del 20 % de pacientes. La mayoría de los casos son de gran mal, pero pueden existir ataques jacksonianos, corea, petit mal y convulsiones de tipo lóbulo temporal. Estas manifestaciones neurológicas pueden ser la primera manifestación de L.E.S. y aún preceder en años a la aparición de otras manifestaciones de la enfermedad, dificultando su diagnóstico.

Otras manifestaciones neurológicas que pueden encontrarse en estos pacientes son las cefaleas severas tipo migraña, que suelen ceder con tratamiento corticoide, y disturbios psíquicos tales como cuadros depresivos, ansiedad, manías, cuadros de conversión, etc.

Es importante tener presente que las alteraciones del S.N.C. en pacientes con L.E.S. pueden no ser causadas por la enfermedad, en cuyo caso el pronóstico y tratamiento cambian totalmente. Tal cosa ocurre, por ejemplo, con la psicosis esteroidea, que puede a veces plantear serios dilemas. Es bien sabido que el tratamiento con dosis elevadas de corticoesteroides puede producir alteraciones psiquiátricas similares a las arriba descriptas, en cuyo caso el médico suele plantearse la disyuntiva de suspender los corticoides o aumentar las dosis para revertir el cuadro de cerebritis. Ante esta duda se suele optar por aumentar la dosis y observar la evolución, ya que la psicosis corticoidea es menos grave y más fácilmente reversible.

Los exámenes complementarios pueden ser una útil ayuda diagnóstica. El electroencefalograma suele ser anormal aproximadamente en el 80 % de los pacientes con cerebritis lúpica. La centellografía es de poco valor diagnóstico. Actualmente disponemos de

la T.A.C. y la R.M.N. que sin dudas tienen mayor valor diagnóstico, ya que permiten observar áreas de pequeños infartos, pequeñas hemorragias y otras alteraciones estructurales y con mayor frecuencia atrofia cerebral.

El estudio del L.C.R. se debe realizar para determinar la causa de todo cuadro neuropsiquiátrico. Este estudio permite descartar infecciones, hemorragias, etc. En los casos debidos al L.E.S. puede observarse un moderado aumento de proteínas (50 a 100 mgr %) disminución de la glucosa (< de 40 mgr %) y en algunos casos leve aumento de leucocitos. También puede encontrarse aumento de IgG, que cuando alcanza cifras mayores de 6 mgr/dl es de gran valor diagnóstico, pero desgraciadamente solo ocurre esto en la mitad de pacientes con L.E.S. y alteraciones neurológicas.

El estudio histopatológico del sistema nervioso suele mostrar generalmente áreas de microinfartos y microhemorragias intracerebrales con lesiones de vasculitis más o menos importantes de los pequeños vasos (arteriolas) intracerebrales. Sin embargo, estas lesiones pueden estar presentes en algunos pacientes sin manifestaciones neuropsíquicas y pueden ser mínimas en pacientes con encefalopatía severa, lo cual sugiere que en la patogenia de estas manifestaciones intervienen otros factores, tales como anticuerpos antineuronas que actuarían favorecidos por la alteración previa de la barrera hematoencefálica, o por acción de los anticuerpos antifosfolípidos, que han sido recientemente relacionados con las alteraciones neurológicas.

Las alteraciones del Sistema Nervioso Periférico, que ocurren en alrededor del 10 - 15 % de los pacientes lúpicos, consisten en neuritis de pares craneales o de nervios periféricos del tipo de las mononeuritis múltiple, cuya patogenia es la vasculitis de las vase nervorum.

Los nervios craneanos más afectados son los óculomotores que habitualmente se afectan de un solo lado.

En los nervios periféricos el defecto más común es sensitivo, pero puede ser sensitivomotriz y casi siempre es asimétrico, como ocurre habitualmente en las mononeuritis múltiples.

Las mononeuritis múltiples lúpicas responden bien al tratamiento con corticoides.

Otros síndromes neurológicos muy poco frecuentes en el lupus, son la mielopatía transversa y el síndrome de Guillen-Barré, pero la patogenia de este último es poco probable que se deba a vasculitis.

Vasculitis Lúpicas del Aparato Digestivo

De las vasculitis lúpicas que afectan al aparato digestivo las más importantes son las vasculitis mesentérica o enteritis lúpica y las vasculitis pancreáticas y mucho menos frecuente e importante las vasculitis apendiculares, que son verdaderos hallazgos operatorios.

La Vasculitis mesentérica o enteritis lúpica es en la mayoría de los casos una vasculitis de las arterias de pequeño calibre, aunque en pocos casos puede afectar arterias de calibre mediano.

Las manifestaciones clínicas son variables, desde dolores discretos en el período posprandial, que habitualmente se localizan en región periumbilical e hipogastrio, hasta cuadros de seudo-oclusión intestinal con náuseas y vómitos, cuadros de hemorragia digestiva, e incluso cuadros de infarto intestinal y aún perforación con reacción peritoneal, fiebre y taquicardia.

La severidad de las manifestaciones clínicas dependen del grado de obstrucción vascular y del tamaño de los vasos comprometidos, que provocan diversos grados de severidad y extensión de isquemia intestinal, capaz de producir desde simples dolores hasta ulceraciones sangrantes, gangrena y perforación del intestino delgado o del colon.

De las manifestaciones clínicas arriba descriptas, el síntoma más importante es el dolor abdominal, que cuando aparece en un paciente lúpico debe ponernos de inmediato en guardia sobre todo si se presenta en pacientes con evidencias de actividad y tienen además manifestaciones de vasculitis cutánea.

Dentro de los exámenes complementarios de utilidad diagnóstica debemos mencionar la radiología, que muestra algunos signos sugestivos, tales como el festoneado del borde intestinal, signos de ileo o de perforación intestinal; la colonoscopía puede mostrar

inflamación y ulceraciones y la arteriografía selectiva mesentérica los signos de vasculitis (estenosis, dilataciones y obstrucciones) de las ramas de las arterias mesentéricas afectadas.

Debemos insistir en la necesidad del diagnóstico precoz, pues esta vasculitis suele responder bien y rápidamente al tratamiento con corticosteroides.

Cuando hay evidencias de infarto intestinal o perforación, se deberá recurrir de inmediato a la intervención quirúrgica.

La vasculitis pancreática o pancreatitis lúpica es un cuadro de pancreatitis aguda más o menos severo y persistente, con las clásicas manifestaciones clínicas (dolor epigástrico, vómitos persistentes, íleo regional, etc.) y de laboratorio (aumento de amilasemia y lipasemia, leucocitosis, etc.) de cualquier pancreatitis, pero su causa es con frecuencia una vasculitis pancreática que inicia, por filtración de plasma hacia los acinos, la activación de los fermentos pancreáticos, desencadenando el cuadro descripto.

El diagnóstico se hace con los elementos comunes (clínica, dosaje de enzimas, ecografía) y el tratamiento con dosis inmunosupresoras de corticosteroides, además de las medidas clásicas.

Como hemos observado en dos pacientes, estos cuadros pueden repetirse y terminar produciendo la muerte, a pesar de tratamientos bien realizados.

Vasculitis Lúpicas del Aparato Respiratorio

En el aparato respiratorio el L.E.S. puede provocar algunas alteraciones que se atribuyen a vasculitis y/o a acción de los anticuerpos antifosfolípidos asociados a L.E.S.

Entre las primeras podemos mencionar el cuadro denominado neumonitis lúpica aguda, que se manifiesta clínicamente por dolor torácico, disnea y tos con espectoración a veces hemoptoica e inclusive con verdaderas hemoptisis. El estudio histopatológico demuestra inflamación de los pequeños vasos con exudado inflamatorio intersticial e inclusive intraalveolar. Su diagnóstico diferencial se plantea con las neumopatías infecciosas

frecuentes en esta enfermedad, y es de gran importancia, pues su tratamiento difiere totalmente.

Otro cuadro que posiblemente depende de vasculitis, en este caso de vasos de mayor calibre (arterias pequeñas y arteriolas) es la hipertensión pulmonar no dependiente de tromboembolismo, que se describe en algunos pacientes lúpicos sin anticuerpos antifosfolípidos.

Los cuadros vasculares dependientes de la acción de anticuerpos antifosfolípidos serán descriptos al tratar ese tema específico.

Vasculitis Lúpicas Cardíacas

De forma similar a lo que ocurre en pulmonares, el L.E.S. produce cuadros de miocarditis agudas lúpicas, al parecer dependientes de vasculitis de pequeños vasos (en especial capilares y vénulas) y cuadros de cardiopatía isquémica (poco frecuentes) por vasculitis de vasos coronarios de mayor calibre (arteriolas y arterias) produciendo cuadros de angor e inclusive I.A.M.

Todas estas manifestaciones vasculíticas ocurren habitualmente en pacientes con formas más o menos severas de la enfermedad y durante los brotes evolutivos, y se acompañan de títulos altos de anticuerpos anti-ADN y títulos bajos de complemento sérico total y de C_3 y C_4.

La cuantificación de estas alteraciones serológicas son de gran utilidad para guiarnos en el control evolutivo del tratamiento en estas alteraciones vasculíticas.

Vasculitis Lúpica Renal

Son bien conocidas las alteraciones renales producidas por el L.E.S. a nivel glomerular, en todas sus formas histopatológicas. La vasculitis lúpica renal es una complicación que aparece generalmente en pacientes que ya tienen alguna nefropatía lúpica. Las lesiones vasculíticas comprometen a arteriolas y arterias interlobulares, produciendo necrosis e infiltrados de sus paredes, y clínicamente producen un cuadro de

severa hipertensión arterial e insuficiencia renal rápidamente progresiva, que debe diferenciarse de la glomerulopatía crecéntica.

Síndrome de Reynaud y L.E.S.

El síndrome de Reynaud es una manifestación vascular frecuente en el L.E.S. (alrededor de 20 % de los casos).

Su aparición puede preceder en meses o años a las demás manifestaciones de la enfermedad o aparecer cuando el cuadro general ya está presente y puede persistir a pesar de la remisión clínica de la enfermedad. En ocasiones en sus formas severas, el síndrome de Reynaud provoca placas de necrosis o gangrenas digitales, como ya se describió en manifestaciones vasculíticas cutáneas.

Tratamiento de las Vasculitis Lúpicas

Toda vez que en un paciente portador de L.E.S. se constata la aparición de un proceso vasculítico se impone la indicación de terapia corticoidea en dosis inmunosupresoras, es decir, de 1 a 2 mgr/kgr/día de prednisona o su equivalente de otros corticoides si no se dispone de ella. Sin embargo, a veces el cuadro no responde a este tratamiento, en cuyo caso debe recurrirse a los “pulsos” de metilprednisolona, en dosis de 1.000 mgr x día por vía endovenosa (goteo disuelto en 100 cc de suero fisiológico, que debe pasar en unos 30`) y que debe repetirse de 3 a 5 días.

En algunas formas graves como la cerebritis lúpica, se aconseja asociar corticoides con ciclofosfamida a días alternos. La dosis de corticoides es la habitual y la ciclofosfamida se da 2 a 3 mgr/kgr/día.

A veces es necesario combinar con pulsos de ciclofosfamida, endovenosa, cuya dosis es de 1.000 mgr/m^2 de superficie corporal.

Anticoagulante Lúpico o Inhibidor Lúpico

(Anticuerpos antifosfolípidos)

En 1952, Conley y Hartman describieron dos pacientes con L.E.S. que presentaban un desorden peculiar en la coagulación, tiempo de tromboplastina parcial activado prolongado y test biológicos para sífilis falsamente positivos.

Posteriormente se refirieron numerosos casos con esas alteraciones, que evidentemente dependían de la presencia de cierto anticuerpo anticoagulante.

Este anticoagulante, que se denominó inhibidor lúpico, es actualmente conocido como un anticuerpo antifosfolípidos. Los fosfolípidos sanguíneos son sustancias necesarias para que se realicen satisfactoriamente la mayoría de las reacciones de coagulación. Los factores K dependientes requieren una superficie fosfolípida para fijar calcio. El inhibidor lúpico interfiere esa reacción in vitro, uniéndose a los fosfolípidos usados en los test de coagulación.

Desde hace algunos años se sabe que hay una fuerte correlación entre la presencia de inhibidor lúpico y títulos elevados de anticuerpos anticardiolipina (A.A.C.). Estos A.A.C. pueden ser IgG, IgM o IgA. La cardiolipina, que es un fosfolípido que se extrae del corazón de vaca, es uno de los componentes de los reactivos que se usan en la V.D.R.L. y otros test para sífilis.

Estructuralmente la cardiolipina es un diacilglicerol con grupos fosfatos a ambos lados del glicerol. Este grupo fosfodiester se encuentra en muchas moléculas biológicamente importantes, incluyendo ADN, de donde se deduce que los A.A.C. podrían actuar atacando o al menos inhibiendo esas sustancias.

La presencia de inhibidor lúpico ha sido encontrada en alrededor del 20 % de casos. Si bien se describió originariamente en pacientes con L.E.S., posteriormente se vio que puede estar presente en otros desórdenes inmunológicos, en pacientes con enfermedades infecciosas y neoplásicas e incluso sin afección aparente o relacionado con algunas drogas.

Manifestaciones Clínicas y Patogenia: Si bien fue inicialmente descripto como causante de hemorragias, pronto se vio que muchos pacientes no sangran a menos que

tengan asociado otro defecto de coagulación como deficiencia de protrombina, un inhibidor de Factor VIII o Factor IX o trombocitopenia. Por el contrario, posteriormente se vio que en los pacientes con inhibidor lúpico hay un notable aumento de incidencia de trombosis, tanto arteriales como venosas.

Las complicaciones trombóticas más frecuentes en este proceso son las Trombosis venosas profundas y el T.E.P., pero ningún territorio vascular está exento. Se han reportado trombosis arteriales cerebrales, I.A.M., infartos de bazo e hígado, oclusiones arteriales periféricas y trombosis de venas mesentéricas y hepáticas.

En embarazadas con inhibidor lúpico y A.A.C. elevados, ocurren con frecuencia abortos espontáneos recurrentes que se presentan en el primero o segundo trimestre, y se cree que son causados por infartos placentarios múltiples.

Hughes ha descripto un síndrome constituído por la presencia de anticuerpos antifosfolípidos, trombosis, pérdidas fetales recurrentes y trombocitopenia.

Se han propuesto varias teorías para explicar la tendencia a trombosis de este síndrome.

Algunos autores sugieren que estos anticuerpos interfieren en la liberación de ácido araquidónico de las células endoteliales, disminuyendo la síntesis de prostaciclina, lo cual favorece la adhesión plaquetaria y la trombosis.

Otros proponen que las trombosis se facilitan por inhibición de la activación de la prekalicreina y por ende de la actividad fibrinolítica.

Una tercera teoría propugna como mecanismo el descenso de la actividad fibrinolítica local por alteración en la liberación del activador tisular del plasminógeno desde la célula endotelial, dañada o inhibida por anticuerpos antifosfolípidos.

Otras teorías incluyen aumento de liberación de Tromboxano A_2 por las plaquetas dañadas por los anticuerpos e interferencia con la actividad de Antitrombina III, etc.

Diagnóstico: Un tiempo de tromboplastina parcial prolongado debe sugerirnos la presencia de inhibidor lúpico, lo mismo que la VDRL falsamente positiva, pero lo que confirma con seguridad la presencia de estos anticuerpos es su detección por

radioinmunoensayo con el método de Harris, que es unas 300 veces más sensible que la V.D.R.L.

Tratamiento: No existe hasta el momento un tratamiento óptimo para estos pacientes, habiéndose empleado con éxito corticoides y bajas dosis de aspirina en embarazadas.

En los pacientes con trombosis se aconseja tratamiento anticoagulante prolongado con dicumarólicos (sintrom, coumadan) para prevenir recidivas.

Otras terapéuticas aconsejadas son inmunosupresores, drogas antiagregantes plaquetarias y en casos graves plasmaféresis.

Enfermedad de Pequeños Vasos

Algunos pacientes lúpicos presentan en su evolución manifestaciones de enfermedad de pequeños vasos mediada por complemento activado en la circulación, sin depósitos de I.C., que se explicaría por el fenómeno de Swartzman. En el mismo, la activación del complemento circulante suma la formación de anafilotoxinas (C3a y C5a) en la circulación, que activan plaquetas, neutrófilos y células endoteliales, generando agregación y adherencia al endotelio vascular y generando una vasculopatía oclusiva de pequeños vasos, responsable de isquemia tisular. Este mecanismo explicaría los cuadros de arteritis lúpicas y la denominada Púrpura trombótica trombocitopénica que con frecuencia complica al LES en sus etapas terminales.

Manifestaciones Vasculares de las Dermatopolimiositis (D.P.M.)

Se designa con el nombre dermatopolimiositis a un grupo de síndromes que se caracterizan por inflamación, de patogenia inmunológica, de los músculos estriados y de la piel, cuyas manifestaciones clínicas más importantes son: debilidad progresiva con o sin dolor, de los músculos de las cinturas escapular y pelviana, con o sin alteraciones concomitantes de la piel.

Las dermatopolimiositis son menos frecuentes que todas las otras colagenosis y son dos veces más frecuente en mujeres que en varones. Cuando aparece en la niñez, suele hacerlo antes de los 12 años, y en adultos predomina entre los 40 y 60 años.

En las dermatopolimiositis del adulto las alteraciones vasculares son muy poco frecuentes y de poca significación pronóstica. Entre ellas debemos mencionar el síndrome de Raynaud, la lívedo reticularis y excepcionalmente, ulceraciones cutáneas generalmente pequeñas.

Las dermatopolimiositis infantiles, que constituyen alrededor del 20 % del total de D.P.M., presentan con mayor frecuencia complicaciones vasculíticas, que pueden ser sistémicas y severas.

Existen dos formas clínicas de D.P.M. infantil, que se designan con los nombres de los autores que las describieron; la tipo Banker y la tipo Brunsting.

La tipo Banker, que es de curso clínico agudo, presenta gran debilidad muscular, disfagia notable, fiebre con leucocitosis, y frecuentes manifestaciones vasculíticas, que se manifiestan por ulceraciones cutáneas y mucosas, con posibles hemorragias digestivas o de otros órganos. Estos pacientes responden poco a los tratamientos y generalmente fallecen en poco tiempo, frecuentemente por las complicaciones vasculíticas.

La tipo Brunsting, por el contrario, es de evolución lenta, con menos debilidad muscular, poca disfagia, sin fiebre ni leucocitosis, sin ulceraciones cutáneas ni mucosas, responde generalmente bien al tratamiento y tiene una larga sobrevida pero con gran morbilidad. Son frecuentes las calcificaciones subcutáneas y no complica con vasculitis.

Desde el punto de vista histopatológico, la vasculitis de las D.P.M. es una vasculitis linfocítica de las pequeñas arterias y vénulas, que se caracteriza por necrosis fibrinoide e infiltración linfocitaria de todas las capas de la pared vascular, con tendencia a la oclusión de la luz y al debilitamiento de la pared vascular que favorece su ruptura con la consiguiente hemorragia. Como ya se consignó, los vasos de la piel y del tubo digestivo son los más frecuentemente afectados, aunque pueden comprometerse otros territorios.

Alteraciones Vasculares en la Esclerosis Sistémica Progresiva (E.S.P.)

Con el nombre de E.S.P. se designa a un grupo de cuadros caracterizados por esclerodermia más o menos extensa, con compromiso sistémico de variada intensidad, de evolución crónica, patogenia inmune y causa desconocida.

Se distinguen tres formas clínicas fundamentales, basándose en la extensión del compromiso esclerodérmico:

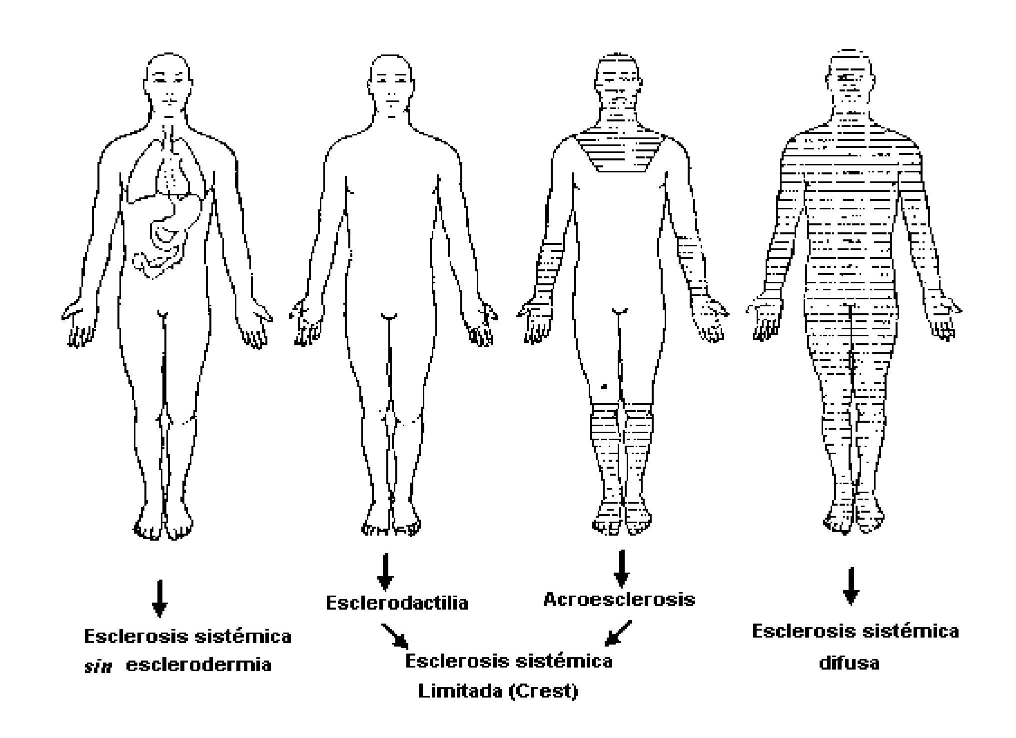
1) Esclerosis sistémica progresiva sin esclerodermia.

2) E.S.P. con esclerodermia limitada, que tiene dos subformas:

a) esclerodactilia

b) acroesclerosis

3) E.S.P. difusa, como se muestra en el esquema.



Esclerosis sistémica: formas clínicas, extensión del compromiso cutáneo.

Las formas con esclerosis cutánea limitada constituyen, como puede apreciarse, el denominado Síndrome CREST. En esta afección las alteraciones vasculares (en especial de las arterias de mediano y pequeño calibre y de capilares) constituyen uno de los hallazgos histopatológicos más prominentes, y tanto es así que una de las teorías patogénicas de la

enfermedad (teoría vascular) sostiene que es el resultado de la isquemia crónica de los tejidos afectados (las otras teorías patogénicas son la inmunológica y la de hiperproducción de colágeno).

Las lesiones vasculares que se encuentran en las arterias afectadas consisten en proliferación con engrosamiento de la intima y fibrosis de la adventicia, con escasas alteraciones de la capa media. Estas lesiones pueden encontrarse en arterias musculares de diversos territorios (miembros, riñones, pulmones, corazón, tubo digestivo, etc.).

Respecto a la patogenia de las alteraciones vasculares, se han descripto varios hallazgos de interés.

En el plasma sanguíneo se ha encontrado sustancias capaces de producir daño endotelial (factores citotóxicos para las células endoteliales). Se han descripto también alteraciones plaquetarias, con disminución de serotonina de las mismas (quizás por exceso de liberación al medio).

Asimismo, se sugiere que la liberación de sustancias activas producidas por el daño endotelial podría ser responsable de la estimulación de los fibroblastos para la producción aumentada de colágenos.

Un hecho vascular funcional de gran importancia en esta afección es el síndrome de Raynaud, que se presenta en alrededor del 90 % de casos, siendo con frecuencia la primera manifestación de la enfermedad. Ocurre con igual frecuencia en las formas limitadas y difusas, y, como es bien conocido, se desarrolla en tres etapas:

1) Etapa isquémica o de dedos blancos (generalmente desencadenada por el frío).

2) Etapa asfictica o cianótica.

3) Etapa hiperhémica reaccional.

Recordemos que el síndrome de Raynaud puede ocurrir en personas sin otras alteraciones (generalmente mujeres jóvenes en estaciones frías: enfermedad de Raynaud), pero la presencia de anticuerpos anticentrómero en el plasma del paciente y un patrón capilaroscópico patológico (distorsión y dilatación de los capilares con pérdidas de asas

periungueales) puede ser útil, para sospechar que un paciente con Raynaud desarrollará una E.S.P.

El síndrome de Raynaud, especialmente durante la fase indurativa de la enfermedad, puede ocasionar la producción de úlceras digitales, generalmente pequeñas (en mordedura de ratón) pero que pueden ser mayores, y aún, gangrena de dedos más o menos extensas. Estas ulceraciones pueden curar y desaparecer en los períodos cálidos y reaparecer con el frío.

Otra alteración vascular de frecuente observación especialmente en el síndrome CREST (aunque puede observarse también en las formas difusas) son las telangiectasias estelares o nevus araña, similares a las que aparecen en la enfermedad de Rendú-Osler y en las cirrosis hepáticas. Se aprecian especialmente en manos, cara, labios y mucosa oral. Actualmente la endoscopía ha permitido observarlas también en la mucosa del tubo digestivo y en algunos casos han sido causa de hemorragias. La patogenia de estas alteraciones no ha sido aclarada hasta la fecha.

Las alteraciones vasculares viscerales en la esclerodermia afectan especialmente a las arterias renales, pulmonares y coronarias.

En esos territorios al parecer ocurren episodios de espasmos arteriales similares al fenómeno de Rauynaud, por lo cual muchos autores hablan de Raynaud renal, pulmonar y cardíaco.

Las arterias que presentan estos espasmos muestran las lesiones ya descriptas (proliferación de la íntima y fibrosis adventicia) pero lo que no está totalmente aclarado es si el fenómeno de Raynaud es causa o consecuencia de estas lesiones.

El compromiso vascular renal ocurre casi exclusivamente en la forma difusa de la E.S.P.

Se describen dos formas clínico-evolutivas de alteración renovascular en E.S.P.. Una forma se caracteriza por la aparición de hipertensión arterial moderada, de progreso relativamente lento, que evoluciona durante años hasta llegar a producir deterioro cardíaco o renal secundario. En ellos, sin embargo, cualquier situación clínica que produzca caída

brusca de la volemia o del flujo sanguíneo renal, es capaz de desencadenar una crisis renal esclerodérmica grave.

La segunda forma es la que se manifiesta directamente por la denominada **crisis renal esclerodérmica**, que se caracteriza por cifras tensionales elevadas y es rápidamente evolutiva, con pronto deterioro de la función renal si no se trata rápida y adecuadamente (especialmente con inhibidores de la ECA, pues se trata de hipertensión hiperreninémica).

La crisis renal suele cursar con proteinuria generalmente leve (menos de 1 gr./l) y con cierta frecuencia, con anemia hemolítica microangiopática, que se caracteriza por la presencia de fragmentocitos en sangre periférica y que a veces puede preceder a la aparición de la crisis renal, siendo generalmente un seguro preanuncio de su aparición.

Es necesario recordar que un paciente esclerodérmico puede padecer hipertensión esencial, que es difícil de diferenciar del primer grupo descripto; ante la duda deben manejarse con prudencia, evitando situaciones que produzcan hipovolemia, incluyendo el uso de diuréticos.

El compromiso vascular pulmonar puro es un fenómeno poco frecuente en la E.S.P., presentándose en una pequeña proporción de pacientes y siendo de mal pronóstico.

Llamativamente, es más frecuente en las E.S.P. limitadas (síndrome CREST) que en las difusas.

A diferencia de la fibrosis pulmonar intersticial, complicación frecuente en la E.S.P. que produce hipertensión pulmonar leve a discreta, el compromiso vascular pulmonar primario puro produce habitualmente una hipertensión pulmonar severa, rápidamente evolutiva, que se caracteriza clínicamente por disnea, latido sagital +, P_2 aumentado de intensidad y a veces click sistólico eyectivo pulmonar y soplo eyectivo sistólico pulmonar. Menos frecuentemente puede auscultarse soplo diastólico pulmonar por gran dilatación del tronco de la arteria pulmonar en los casos de hipertensión muy severa.

Radiológicamente puede apreciarse los signos de hipertensión pulmonar: periferia pulmonar clara con hilios congestivos y arco pulmonar saliente, sin signos de fibrosis intersticial.

El electrocardiograma muestra signos de hipertrofia y sobrecarga de ventrículo derecho o signos de bloqueo de rama derecha.

En su evolución se produce habitualmente la claudicación del ventrículo derecho, con la signología propia de esa situación (ingurgitación yugular, hepatomegalia, edemas, cianosis, etc.).

El estudio histopatológico muestra las características lesiones arteriales de la E.S.P. ya descriptas en las arterias pulmonares de mediano y pequeño calibre.

A nivel coronario, los fenómenos de vasoespasmo ocurren en las arterias de pequeño calibre, produciendo la denominada **necrosis miocárdica en banda**, que es una lesión presente en alrededor del 80 % de las autopsias de pacientes con esta enfermedad. Este tipo de alteración miocárdica es característico de los episodios de isquemia más o menos prolongada seguidos de reperfusión. Como los territorios isquémicos son muy pequeños por el poco calibre de los vasos afectados, estos pacientes no suelen referir episodios dolorosos, pero la suma de estas alteraciones produce con frecuencia aparición de arritmias y alteraciones de la conducción y menos frecuentemente, insuficiencia cardíaca.

No debemos olvidar que además, en la E.S.P. el corazón puede presentar compromiso secundario por hipertensión sistémica o pulmonar, sumándose al compromiso vasculítico descripto.

Vasculitis en Síndrome de Sjögren Primario

El síndrome de Sjögren (S.S.) se caracteriza por xerostomía (sequedad de boca) y xeroftalmía (sequedad ocular) debidas a lesión de las glándulas salivares y lacrimales por infiltrados linfocitarios benignos seguramente de causa inmunológica. Actualmente se sabe que además suelen comprometerse otras glándulas de secreción externa y otros tejidos (enf. Sistémica).

El S.S. puede ser primario, cuando se presenta aisladamente, o secundario cuando se asocia a otras enfermedades autoinmunes como artritis reumatoidea, lupus eritematoso sistémico, etc.

La etiología del proceso es desconocida y su patogenia no está aclarada, aunque hay claras evidencias que señalan mecanismos inmunes.

En el S.S. primario pueden presentarse diversos tipos de vasculitis, que podemos resumir en cuatro formas anátomoclínicas:

1) Arterias de calibre mediano: presentan un cuadro tipo panarteritis, con necrosis fibrinoide e infiltrados con neutrófilos o crónicos mononucleares, pero sin formación de aneurismas.
2) Vasculitis leucocitoclásticas (de vasos pequeños): compromete arteriolas y sobre todo vénulas y se caracteriza por presentarse como púrpura palpable, a veces con formación de ulceraciones. Histológicamente es una vasculitis leucocitoclástica, totalmente indistinguible de las formas primarias de este tipo de vasculitis, como el Shonlein-Henoch. Esta forma de vasculitis se presenta en pacientes con S.S. que tienen francas alteraciones serológicas, tales como anticuerpos antinucleares, anticuerpos anti Ro, factor reumatoideo, crioglobulinemia, hipocomplementemia, hipergammaglobulinemia y presencia de inmunocomplejos circulantes.
3) Vasculitis linfocitaria (vasos pequeños): clínicamente indistinguible de la forma leucocitoclástica, se caracteriza por tener poca necrosis fibrinoide, porque su infiltrado vascular es linfocitario y por no asociarse a las alteraciones inmunológicas del grupo anterior.
4) Endoarteritis obliterante (vasos de mediano y pequeños calibre): se caracteriza por proliferación de la íntima con degenaración mucoide de la capa media, que producen obstrucción de la luz arterial, con el consabido cuadro isquémico del territorio distal a la oclusión. La mayoría de estas vasculitis asociadas a S.S. dan solamente manifestaciones en piel, pero en algunos pacientes pueden padecer compromiso visceral sistémico.

Tratamiento: las vasculitis localizadas a piel, que son la mayoría deben tratarse con corticosteroides. En las formas sistémicas, poco frecuentes, debe emplearse corticoides en pulsos, durante 3 a 5 días y asociar a ciclofosfamida 1gr/mensual (EV).

Alteraciones Vasculares de la Enfermedad Mixta (E.M.T.C.)

La E.M.T.C. descripta por Gordon Sharp en 1972, separándola de otros síndromes de superposición, es una enfermedad menos frecuente que el L.E.S. pero más frecuente que la D.P.M. con predominio neto de mujeres (4 a 1) y que puede presentarse a cualquier edad, predominando en la cuarta década de la vida.

En esta enfermedad que se caracteriza por presentar manifestaciones de L.E.S., A.R., E.S.P. y D.P.M. pueden presentarse algunas alteraciones vasculares tales como telangiectasias periungueales y pequeñas placas de necrosis digitales, pero son poco frecuentes y de secundaria importancia, pues no modifican el pronóstico ni la evolución general de la enfermedad.

Alteraciones Vasculares en las Enfermedades Infecciosas

Las enfermedades infecciosas pueden producir alteraciones vasculares de dos tipos fundamentales:

1) Por agresión vascular directa de los gérmenes o sus toxinas, provocando habitualmente una capilaritis tóxica con aumento de permeabilidad capilar o incluso hemorragias, lo que ocurre frecuentemente en infecciones agudas severas.

2) Lesiones vasculares de patogenia inmune desencadenadas por procesos infecciosos de más larga evolución (subagudos o crónicos).

El primer tipo de lesiones vasculares es bastante frecuente y puede ocurrir en septicemias por cualquier germen, pero suele ser especialmente severa en las sepsis por meningococos y por pseudomonas, en las fiebres hemorrágicas (Argentina, de las montañas rocosas, etc.) en las leptospirosis (forma icterohemorrágica), manifestándose por hemorragias cutáneas más o menos extensas y a veces enterorragias, hematurias, etc., formando parte del cuadro clínico de la enfermedad.

El segundo grupo de las **Vasculitis inmunes**, que es el que más nos interesa en nuestra recopilación, ocurre, como dijimos, en enfermedades infecciosas subagudas y crónicas, de las cuales las más importantes son: las hepatitis B y C, la infección por virus

HIV, la endocarditis infecciosa subaguda y otras sepsis lentas, de las cuales nos ocuparemos a continuación.

Vasculitis de las Virosis

Desde hace bastante tiempo se conoce que la infección crónica por virus B de hepatitis es capaz de producir panarteritis nudosa típica, habiéndose demostrado que en esos casos pueden detectarse inmuno complejos circulantes constituídos por antígenos virales y anticuerpos contra los mismos, que también pueden detectarse en las lesiones arteriales, lo cual demuestra claramente el papel etiopatogénico que desempeña en estos casos la infección viral.

También desde hace varios años se venía atribuyendo al virus de la hepatitis B el cuadro de crioglobulinemia mixta Tipo II, debido a la elevada prevalencia de alteraciones hepatocelulares asociadas a esta enfermedad, aunque rara vez se encontraron claras evidencias de infección por Virus B en estos pacientes.

La crioglobulinemia mixta de Tipo II, como ya dijimos en el capítulo correspondiente, se caracteriza por manifestaciones de vasculitis sistémica y compromiso hepático. Las crioglobulinas son IgG policlonales que forman inmunocomplejos con factores reumatoideos (FR) que son IgM monoclonales que poseen predominantemente el idiotipo cruzado WA. Recientemente se ha establecido que existe una asociación entre la infección por el virus de la hepatitis C y la crioglobulinemia mixta de Tipo II, siendo aparentemente el causante de esta enfermedad en un alto porcentaje de casos; su demostración, por tanto, es de gran importancia, pues fundamenta el empleo de agentes antivirales en el tratamiento de esta enfermedad.

En los últimos años han aparecido numerosos trabajos sobre vasculitis en pacientes infectados por **HIV** en diversos períodos de la enfermedad, habiéndose observado que estas manifestaciones vasculares se presentan en aproximadamente un 25 % de casos y adoptan diversos tipos.

El tipo, sin dudas, más frecuentemente encontrado es el de vasculitis leucocitoclástica (de pequeños vasos) por hipersensibilidad, y en la mayoría de los casos relacionados con el empleo de drogas, que incluyen penicilina, trimetoprima-sulfametoxasol, amitriptilina y griseofulvina, pero en otros casos sin ninguna otra causa aparente que la infección por HIV. Dentro de este grupo se han descripto casos con todas las características del síndrome de Schonlein-Henoch, pero con escasa frecuencia.

En algunos de los casos con vasculitis leucocitoclásticas se ha encontrado sobreinfecciones por citomegalovirus y virus linfotrófico T humano Tipo I.

Se han descripto también casos de crioglobulinemia mixta Tipo II, y en esos casos se demostró sobreinfección por Virus de hepatitis C, seguramente responsable del trastorno, como se dijo anteriormente.

Otra forma de vasculitis encontrada en pacientes infectados por HIV es la P.A.N. (arteritis necrosante) con las clásicas características histopatológicas ya descriptas, y con manifestaciones clínicas predominantemente neuro-musculares, tales como mialgias, debilidad muscular de piernas y signos de polineuritis o mononeuritis múltiple. No se encontró en estos casos signos biológicos de infección por virus de hepatitis B, por lo cual debe pensarse que el factor etiológico es el HIV, cuyos restos y aún el virus completo han sido demostrados en las lesiones de las paredes arteriales.

Además de las EVIN (enfermedad vascular inflamatoria producida por neutrófilos) se han descripto también vasculitis de pequeños vasos tipo EVIM (enfermedad vascular inflamatoria con mononucleares) cuyo cuadro clínico, por otro lado, puede ser indistinguible del de las vasculitis leucocitoclásticas.

Finalmente, se han descripto casos de vasculitis granulomatosa cerebral y algunos de vasculitis eosinofílica en pacientes afectados por HIV sin otras infecciones agregadas.

Este capítulo seguramente se extenderá y aclarará, a medida que se tenga mayor experiencia con esta relativamente nueva enfermedad que por desgracia hasta la fecha no ha podido ser dominada por la ciencia médica y las políticas de prevención.

Alteraciones Vasculares en la Endocarditis Infecciosa Subaguda

En esta enfermedad infecciosa que afecta preferentemente al endocardio valvular y menos frecuentemente al endocardio mural y al endotelio vascular (endarteritis del ductus) pueden producirse diversos tipos de complicaciones vasculares, entre ellas embolias pulmonares o sistémicas (según se trate de endocarditis derechas o izquierdas respectivamente). Las embolias sistémicas pueden ocurrir a nivel cerebral, renal, mesentérica y de miembros, produciendo los correspondientes cuadros isquémicos agudos típicos de cada órgano mencionado.

Otra complicación vascular mucho menos frecuente son los llamados aneurismas micóticos arteriales, que consisten en dilataciones aneurismáticas de arterias grandes o medianas, que pueden romperse, producidos por debilitamiento de la pared arterial provocado por obstrucción embólica o trombótica de la vasa-vasorum, con presencia de gérmenes que producen necrosis de la pared arterial.

Ciertos fenómenos típicos de la endocarditis infecciosa subaguda como son los nódulos de Osler y las manchas de Janeway, que aparecen especialmente en palmas de manos y dedos y plantas de pies, se consideran actualmente como procesos vasculíticos localizados de patogenia inmunológica.

Sin embargo, y desde el punto de vista del tema que nos ocupa, el cuadro más interesante dentro del tema de las complicaciones vasculares de la endocarditis infecciosa subaguda, es la vasculitis por hipersensibilidad (leucocitoclástica, de pequeños vasos) que puede ocurrir sobre todo en los casos que se prolongan sin diagnóstico ni tratamiento correctos, de evolución tórpida, y que pueden poner en peligro la vida del paciente cuando comprometen riñones.

Hemos tenido oportunidad de asistir a dos pacientes con estos cuadros, uno de los cuales falleció por producción simultánea de Insuficiencia aórtica aguda grave y Vasculitis en tanto que la otra, una mujer de 32 años, cursó con vasculitis e insuficiencia renal aguda, pero se recuperó y luego curó de su proceso endocardítico.

En otras oportunidades, estas vasculitis son menos severas y provocan solamente manifestaciones cutáneas (púrpuras palpables) especialmente en miembros inferiores.

Debemos además recordar que estas vasculitis por hipersensibilidad con alguna frecuencia se deben a los medicamentos empleados en el tratamiento, entre ellos los antibióticos (especialmente la penicilina) y los antipiréticos.

Vasculitis Asociadas a Neoplasias

Actualmente se conocen varios síndromes vasculíticos asociados a neoplasias, aunque son poco frecuentes y generalmente se publican como casos aislados o en pequeñas series. Estos cuadros pueden describirse teniendo en cuenta la neoplasia causante del proceso, pero preferimos, para mantener el orden de la obra, agruparlos de acuerdo al tipo de vasculitis, distinguiendo los siguientes grupos:

1) Vasculitis necrotizante

2) Vasculitis granulomatosas

3) Vasculitis por hipersensibilidad

4) Otras vasculitis sistémicas asociadas a neoplasias.

Vasculitis Necrotizante Sistémica y Neoplasias

La vasculitis necrotizante sistémica se asocia, con escasa frecuencia (3 a 5 % de casos) con la denominada leucemia de células pilosas o peludas, que es una forma de leucemia crónica caracterizada por pancitopenia, esplenomegalia sin adenopatías, y con presencia en sangre periférica de células mononucleares que tienen prolongaciones citoplasmáticas prominentes que simulan pelos, de donde surge el nombre del proceso. Se discute aún el origen de estas células pilosas, pero la mayoría de los estudios indican que derivan de los linfocitos B o monocitos.

Esta asociación patológica fue descripta por Elkon y col. (1979) cuando al estudiar 138 pacientes con leucemia de células pilosas observaron el desarrollo de P.A.N. en 4 de ellos.

En 3 de estos casos el diagnóstico de leucemia de células pilosas precedió a las manifestaciones clínicas de vasculitis.

Las características clínicas de esta vasculitis asociada son similares a las de la P.A.N. clásica, descripta ampliamente en el capítulo correspondiente. Quizá la única manifestación que la diferencia es el frecuente compromiso de las arterias pulmonares, hecho inusual en la P.A.N. clásica.

Desde el punto de vista del laboratorio, en algunos casos pueden encontrarse inmuno-complejos circulantes y niveles bajos de complemento, hechos que avalan el mecanismo inmune en la patogenia de esta vasculitis.

En su tratamiento se utilizan corticoides y ciclofosfamida, pero el uso de citotóxicos es delicado en estos pacientes por la existencia habitual de pancitopenia, que aumenta el riesgo de neutropenia, con el consiguiente mayor riesgo de infecciones. Por ello se requiere un estricto control hematológico. Con tratamiento bien controlado generalmente se consigue la remisión del proceso vasculítico, pero la leucosis, que es lo que fija el pronóstico, es de difícil tratamiento, siendo habitualmente de evolución inexorable al óbito.

Vasculitis Granulomatosas y Neoplasias

Diversos autores han descripto la infrecuente asociación entre linfoma de Hodgkin y vasculitis granulomatosa del Sistema Nervioso central. En una serie, solo 1 de 18 pacientes con vasculitis granulomatosa tenía linfoma, en tanto que en otra, de más de 2.000 casos de Hodgkin sólo hubo un caso de vasculitis aislada del S.N.C.

Las características de la presentación clínica revisten especial interés; de 5 casos referidos en un trabajo, 2 comenzaron con síntomas de disfunción del S.N.C. 18 meses antes de diagnosticarse el linfoma, en otros 2 las manifestaciones neurológicas aparecieron durante un curso de radioterapia en tórax para tratar el linfoma ya diagnosticado y en el 5º caso la vasculitis cerebral apareció después de tres años de quimioterapia por linfoma.

Otro hecho llamativo en esta serie fue la presencia de herpes Zoster diseminado en 4 de los 5 pacientes coincidiendo con la aparición de las manifestaciones neurológicas, por lo cual se piensa que el virus de la varicela-zoster podría ser el agente causal, pero hasta la

fecha no ha podido demostrarse la presencia del virus o partículas del mismo en las lesiones cerebrales.

Las manifestaciones de la vasculitis del S.N.C. son similares a las de los casos no asociados a linfomas y consisten en alteraciones que sugieren daño multifocal tales como cambios del estado mental, con deterioro de las funciones corticales superiores (desorientación, pérdida de memoria, etc.) aparición de convulsiones y de compromiso de las funciones motora y sensitiva de diversa severidad.

Los exámenes paraclínicos contribuyen con algunos datos de interés diagnóstico. Así, al comienzo el L.C.R. revela ligero aumento de las proteínas, que suele incrementarse a medida que la enfermedad progresa. Por otra parte, el patrón celular más común en el L.C.R. es la pleocitosis leve de células mononucleares.

El único método realmente útil para establecer el diagnóstico correcto parece ser la angiografía cerebral, que muestra la presencia de aneurismas múltiples y oclusiones de varios vasos.

En cuanto a la terapéutica aconsejable, consiste en lo siguiente. Si el manejo de la enfermedad de Hodgkin se realiza mediante quimioterapia (MOPP o similares) este tratamiento suele ser útil para controlar también la vasculitis. En cambio, si el tumor causal se trata solo con radioterapia, es necesario realizar tratamiento inmunosupresor para la vasculitis.

En la literatura se refiere también algún caso de asociación de Vasculitis granulomatosa alérgica de Churg y Strauss con melanoma maligno, pero por la secuencia de los datos clínicos y la existencia previa de claros antecedentes alérgicos respiratorios en la paciente, nos parece una asociación casual, probablemente sin relación etiopatogénica entre ambos procesos, ya que además la vasculitis respondió bien al tratamiento en tanto que el melanoma recidivó y causó el óbito de la paciente sin reaparición de las manifestaciones vasculíticas.

Vasculitis por Hipersensibilidad y Neoplasias

En varios tipos de neoplasias, entre las que se incluyen los linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) el mieloma múltiple y diversos carcinomas, se producen vasculitis por hipersensibilidad, pero su frecuencia, según los más importantes autores que se han ocupado del tema, es baja. Se ha observado que en algunos casos la vasculitis puede preceder a la neoplasia en semanas, meses o aún años. Las manifestaciones vasculíticas son fundamentalmente dérmicas, aunque en algunos casos severos puede haber compromiso renal y de otros órganos.

La respuesta al tratamiento con corticoides no suele ser buena, pero en cambio el control de la enfermedad tumoral produce habitualmente franca mejoría o curación.

Otras Vasculitis Asociadas a Neoplasias

Algunos autores sugieren que existe relación entre el fenómeno de Raynaud y algunos tumores linforreticulares (linfomas) y algunos carcinomas. En algunos de estos pacientes el proceso puede progresar y producir infarto isquémico y gangrena por obstrucción vascular. Así, por ejemplo, Friedman y col. han presentado pruebas evidentes, angiográficas e histopatológicas de que al menos en algunos de estos casos (Raynaud asociado a neoplasia) el síndrome se debe a vasculitis. Las arterias afectadas muestran lesiones de necrosis fibrinoide e infiltración de sus paredes por mononucleares y polimorfonucleares.

En la mayoría de los casos descriptos se ha observado que los episodios isquémicos de las extremidades se presentan desde semanas o meses antes del diagnóstico de la neoplasia. Aquí, como en el grupo anterior, el tratamiento con corticoides parece poco efectivo, obteniéndose en cambio franca mejoría con el tratamiento de la neoplasia.

Una de las manifestaciones paraneoplásicas neurológicas observables con alguna frecuencia son las mononeuritis múltiples. Johnson y col. demostraron que estas alteraciones neurológicas se deben a vasculitis de los vasa nervorum. De los pacientes estudiados por estos autores, dos tenían carcinomas pulmonares de células en grano de

avena y uno tenía un linfoma y en todos ellos las manifestaciones neurológicas precedieron al diagnóstico del tumor en semanas o meses.

Vasculopatía Asociada a Mixoma Auricular

No quedan actualmente dudas acerca de que el mixoma auricular es capaz de producir, por embolización y posterior invasión de la pared vascular por el tejido tumoral embolizado, una vasculopatía indistinguible de una vasculitis verdadera.

Desde el punto de vista clínico, esta enfermedad se manifiesta como una vasculitis sistémica tipo P.A.N. Es frecuente el compromiso del S.N.C. y el síntoma de presentación puede ser una de las alteraciones neuropsíquicas comunes en las vasculitis del S.N.C.

Los estudios de laboratorio son inespecíficos, y la angiografía del territorio comprometido revela aneurismas y obstrucciones de sus arterias, similar a los hallazgos de la P.A.N. clásica.

Por lo antedicho se hace conveniente pensar en la posibilidad de esta asociación en pacientes con síndrome de P.A.N. o vasculitis aislada del S.N.C., debiendo solicitarse un ecocardiograma para descartar la existencia de un tumor mixomatoso auricular izquierdo.

Obtenido el diagnóstico, el tratamiento consiste en la extirpación quirúrgica del tumor. Sin embargo, desgraciadamente se ha visto que el material embolizado tiene propiedades invasoras, por lo cual pueden aparecer manifestaciones vasculares tardías, aún años después de extirpado el tumor primitivo, lo cual hace que el pronóstico deba ser siempre de carácter reservado.

Patogenia de las Vasculitis Paraneoplásicas

Está perfectamente establecido que en los tumores se producen sustancias antigénicas que pasan a la circulación. Estas sustancias dan origen a anticuerpos que al unirse a ellas originan complejos inmunes circulantes, que se pueden detectar en por lo menos la tercera parte de los pacientes con neoplasias. Estos inmunocomplejos son más frecuentemente detectables en linfomas y carcinomas.

Además, en algunos casos de linfomas y mielomas múltiples pueden detectarse crioglobulinas.

También se han encontrado complejos inmunes circulantes en pacientes con leucemias de células pilosas asociada a P.A.N. y en un paciente con melanoma maligno y angeítis granulomatosa alérgica. Todos estos hallazgos sugieren que los complejos inmunes pueden ser importantes en la patogenia de las vasculitis paraneoplásicas.

Estudios efectuados por diversos autores revelan que el anticuerpo circulante puede detectarse cuando la carga tumoral es pequeña, como ocurre en los estadíos iniciales del crecimiento neoplásico, en las remisiones clínicas o después de resección quirúrgica. A medida que la carga tumoral aumenta, también lo hacen los antígenos asociados con el tumor, que entonces pueden determinar una situación de exceso de antígeno, en la que ya no puede detectarse anticuerpo libre. Este exceso de antígeno, predispone a la formación de complejos inmunes circulantes solubles, que tienen tendencia a depositarse en los tejidos de las paredes vasculares.

Otro mecanismo invocado para explicar la patogenia de estas vasculitis es la teoría del bloqueo del sistema monocítico fagocitario por acción de la neoplasia o de los mismos complejos inmunes. Como resultado de este bloqueo el S.M.F. sería incapaz de eliminar los complejos inmunes circulantes, que entonces se depositarían en las paredes vasculares en cantidades excesivas, desencadenando la vasculitis. Esta patogenia parece ser la responsable de la vasculitis asociada a leucemia de células pilosas.

Conclusión

Como hemos consignado, las vasculitis paraneoplásicas no son frecuentes, y su diagnóstico puede ser fácil cuando ya se conoce la existencia de una neoplasia previa. Sin embargo, hemos visto que en la mayoría de los casos la vasculitis precede a las manifestaciones clínicas neoplásicas, motivo por el cual, ante cualquier vasculitis sin causa aparente, debemos siempre pensar en la posibilidad de que sea paraneoplásica e investigar

al paciente en busca de las neoplasias antes consignadas como más frecuentes: leucosis, linfomas, mielomas y carcinomas.

ADDENDUM

No queremos terminar este libro, sin antes recordar que existen otros procesos que producen daños vasculares y se parecen a las vasculitis, pero son producidos por mecanismos distintos y tienen terapéuticas diferentes, pudiendo los tratamientos empleados en las vasculitis ser nocivos para su evolución, de donde surge la necesidad de diferenciarlos claramente.

Dentro de estos procesos debemos mencionar los microembolismos, la hipercoagulabilidad, la hiperviscosidad sanguínea y las alteraciones vasculares asociadas a mixoma, antes descriptas.

Los procesos microembólicos ocurren en las endocarditis infecciosas (donde también pueden existir vasculitis inmunes según ya se dijo) y en las embolias de colesterol, pudiendo en ambos casos producirse livedo reticularis y púrpura palpable. En el caso de las microembolias por endocarditis, la diferenciación podrá hacerse teniendo en cuenta la signosintomatología propia de esta afección, tal como fiebre, soplos, eplenomegalia, hemocultivo (+) y vegetación en el ecocardiograma, en tanto que las embolias de colesterol suelen ocurrir en pacientes añosos después de procedimientos invasivos arteriales tales como cateterismos y menos frecuentemente por traumatismos, siendo excepcionales las embolias espontáneas; estas embolias de colesterol se producen por ruptura de una placa de ateroma en una gran arteria (aorta, ilíacas).

Cuando el embolismo ocurre en riñones puede producir deterioro progresivo y rápido de la función renal, a menudo con piuria y eosinofiluria.

Los sindromes de hipercoagulabilidad se caracterizan por aparición de trombosis venosas o arteriales, embolismo pulmonar, I.A.M. o manifesta-ciones vasculocerebrales. Dentro de estos síndromes, que pueden ser de distinto origen (trombocitosis, C.I.D., P.T.T., sindrome urémico-hemolítico) debemos destacar el debido, a anticuerpos anticardiolipina, ya descripto en el capítulo de vasculitis lúpicas y las trombofilias congénitas y adquiridas.

Los síndromes de hiperviscosidad se caracterizan por síntomas y signos neurológicos, retinianos y acrales, estos últimos típicos de las crio-globulinemias, y se producen por poliglobulia pronunciada o por aumento severo de algunas proetínas sanguíneas, como ocurre en los mielomas y en la macroglobulinemia de Waldenstrom.

BIBLIOGRAFIA

1. **Talbott, J.H.** y **Moleres Ferrandis**, **R.**: Enfermedades del Colágeno, Editorial Científico-Médica, 1ª Edición, 1957, pags. 91 a 140
2. **Pedro Pons, A.:** Patología y Clínica Médicas - Editorial Salvat, 2ª Edición, 1963, Tomo III, pags. 1211 a 1224.
3. **Boyle, J.A.** y **Watson Buchanan, W.:** Reumatología Clínica, Editorial Marin, 1ª Edición en castellano, 1972, pags. 507 a 525.
4. **Cecil:** Compendio de Medicina Interna, Editorial Interamericana, 1ª Edición en castellano, 1987, pags. 676 a 680.
5. **Kelley, W.N.:**Medicina Interna, Editorial Panamericana, 1ª Edición, Tomo I, pags. 1089 a 1099.
6. **Verztman, L.** y **De Paola, D.:** Enfermedades difusas del tejido conectivo, editado en Méjico por Laboratorios Schering, 1973, pags. 353 a 388.
7. **Pedro Pons, A. y col.:**Patología y Clínica de las Colagenosis, Editorial Toray, 1ª Edición, 1967, pags. 110 a 173.
8. **Allen, Barker y Hines:** Enfermedades vasculares periféricas. Editorial Bernades. 3ª Edición, pags. 378 a 425.
9. **Harrison**: Principios de Medicina Interna, Editorial Interamericana, 12ª Edición, 1991, Tomo II, pags. 1687 a 1697.
10. **Farreras, P.** y **Rozman, C.:** Medicina Interna, Editorial Mosby-Doyma, 13ª Edición, 1995, Tomo I, pags. 1106 a 1119.
11. **Cupps, Th. R.** y **Fauci, A.S.:** Las Vasculitides, Editorial Inter-Médica, 1983.
12. **Haynes, B.F.; Allen, N.B.** y **Fauci, A.S.:** Diagnóstico y terapéutica de las Vasculitis en clínicas médicas de Norteamérica, Vol. 2, 1986; pags. 373 a 402.
13. **Maxit, M.J.:** “Arteritis de la Temporal” en Avances en Medicina 94, Organo de la Sociedad Argentina de Medicina, Editado por Cámera, Mario I. y col. pags. 177 a 181.

14. **Battagliotti, C.A.:** Vasculitis Sistémicas en Biblioteca de Medicina, Editorial El Ateneo, Tomo IX (Reumatología) 1991, pags. 185 a 205.

15. **Khamashta, M.A.; Font, J. y Hughes, G.R.V.:** Enfermedades Autoinmunes del Tejido Conectivo, Editorial Doyma, 1992, pags. 157 a 198.

16. **Palatnik, S.A. y Battagliotti, C.A.:** “Vasculitis” en “Temas de reumatología, colagenopatías y enfermedades asociadas”. Publicaciones de Universidad de Rosario, 1980, pags. 210 a 236.

17. **Cuxart Melich, A. y Turali Lacher, C.:** Enfermedades sistémicas, Editorial Mosby-Doyma, 1994, pags. 77 a 177.

18. **Cabrera, R. y Feijoo, S.:** “Mecanismos Inmunofisiopatológicos de las Vasculitis”. Dermatología, Vol. 8, Nº 1, 1992, pags. 6 a 10.

19. **Dévulder, B.; Hatron, P.Y.; Gosset, D. y Lacroix, G.:** Medicine Interne. Editorial Masson, 2ª Edición. 1990. Pags. 96 a 130.

20. **Viglioglia, P. A.:** “Vasculitis Cutáneas” en “Piel”, Edición Argentina, Volumen 8, Nº 5, 1994, pags. 124 a 131.

21. **Zeek, P.M.:** Periarteritis nudosa and other forms of necrotizing-angiitis. New Engl. Your Med. 1953, 248: 764.

22. **Liebow, A.S.; Carrington, C.R. y Friedman, P.J.:** Lynfomatoid granulo-matosis. Hum. Pathol. 1972; 3: 457.

23. **Cohen, R.D.; Conn, D.L.; Ilstrup, D.M.:** Clinical features, prognosis, and response to treatment in polyarteritis. Mayo Clinic. Proc. 1980, 55: 146.

24. **Steinman, T.I. et al.:** recurrence of Wegener´s granulomatosis after kidney transplantation. Success ful re-Inducción of remision with cyclophosphamide. Am. J. Med. 1980; 68: 458.

25. **Tanaka, H. et al.:** Echocardiografic findings in patients with aortitis syndrome. Angiology 1979, 30:620.

26. **Huston, K.A. and Hunder, G.G.:** Giant cell arteritis. A clinical review. Am. Heart J. 1980, 100: 99 -105.

27. **Munkacsy, W.A. et al.:** Polymyalgia Rheumatica and Temporal arteritis in blacks. J. Rheumatol. 1982, 5: 356.

28. **Alarcón - Segovia, D.:** The Necotizing Vasculitides. Clinics in Rheumatic Diseases, 1980, 6: 221.

29. **Moore, P.:** Diagnosis and management of isolated angiitis of the Central Nervous System. Neurology, 1989, 39: 167.

30. **International Study group for Behçet`s disease**. Criteria for diagnosis of Behçet`s disease. Lancet, 1990, 335: 1078.

31. **Moyana, T.N.:** Necrotizing arteritis of the appendix. A clinico-pathological study of 12 cases. Arch. Pathol. Lab. Med. 1988, 112: 738.

32. **Zax, R.H. et al.:** Cutaneous leukocytoclastic Vasculitis. Arch. Dermatol, 1990, 126: 69 - 72.

33. **Frampton, G. et al.:** Autoantibodies to endothelial cells and Neutrophil cytoplasmic antigens in Systemic Vasculitis. Clin. Exp. Inmunol. 1990, 82: 227.

34. **Ferraro, G. et al.:** Anti-endothelial cell antibodies in patients with Wegener`s granulomatosis and micropoliarteritis. Clin Exp. Inmunol. 1990, 79: 47.

35. **Review Bibliográfico Nº 9** de la Sociedad Argentina de Reumatología, Marzo de 1994.

36. **Mazzini, Miguel Angel:** Dermatología Clínica. López Libreros Editores. 1977, pags. 1260 a 1298.

37. **Viglioglia, Pablo A.:** Manifestaciones Dermatológicas de Enfermedades Internas. Ediciones de Cosmiatría. 1982, pags. 333 a 346.

38. **Bochner, F.:** Drugs and peripheral vascular disease. Austral J. Derm. 1978, 19 - 54.

39. **Follana, J. y cols.:** La periarterite noueuse cutanée. Ann. Derm. veneor. 1978, 105: 147,.

40. **Corrales Padilla, H.:** Vasculitis alérgicas sintomáticas o secundarias. Patogenia de las Vasculitis cutáneas. Medicina cutánea 1975, 3: 7.

41. **Matta, M. y cols.:** Sweet Syndrome: Systemic associations. Cutis, 1973, 12: 561.

42. **Fine, R.M. y Meltzer, H.D.:** Chronic erythema nodosum. Arch. Dermat. 1969, 61: 680.

43. **Keltner, J.L.:** Giant-cell arteritis. Signs and symptoms. Ophthalmology 1982; 89: 1101-10.

44. **Lin, G.T. Glaser, J S. Schatz, N.J., Smith, J.L.:** Visual morbidity in giant cell arteritys. Clinical characteristics and prognosis for vision. Ophthalmology 1994; 101: 1779-85.

45. **Holanda de Freitas, J.A.:** Vitrectomy in Eales disease. Arch. de oftalmología 1992; Vol 67: 124 - 128.

46. **Moyenin, P. Grange, J.D.:** Le syndrome d Eales. J. Fr. Ophthalmol, 1987, 10, 2, 123 - 128.

47. **López Nieto, C.; Sánchez Salorio, M.:** Fotocoagulación en el síndrome de Eales. Arch. Soc. Oftal. 1973, 33, 7, 651 - 658.

48. **Geiser, S.C.; Murphy, R.P.:** Eales disease. Duane´s Clinical Ophthalmology, Vol. 3, Philadelphia. 1995.

49. **Patrinely, J.R.; Green, W.R.; Randolph, M.E.:** Retinal phlebitis with chorioretinal emboli. Amer. Journal of Ophthalm. 1982, 94: 49 - 57.

50. **Jampol, L.M.; Isenberg, S.J.; Goldberg, M.F.:** Occlusive retinal arteriolitis with neovascularization. Amer. Journal of Ophthalm. 1976, 81: 583 - 589.

51. **Nussenblatt, R.B.; Palestine, A.G.:** Behçet`s disease and other retinal vasculitides. Uveitis. Fundamentals and Clinical Practice. Chicago 1987.

52. **Stone, John H and Hellman, David B.** Rheumatic Disease Clinics of North America (Edición Española) 2001, n° 4: Vasculitis.

53. **Battaglioti, Carlos A.** Y Colab. Vasculitis Sistémicas: Toma de decisiones – Edición Universidad Nacional de Rosario – 1999.

54. **Olim, J.** Thromboangeitis Obliterans (Buerger`s disease). New Enfl. J. Med. 2000, 343: 864-870.

55. **Salvarani, C.; Hunder, G.** Giant Cell Arteritis With Low Erytrocyte Sedimentation Rate. Arthritis Rheum. 2001, 45: 140-145.

56. **Saulsbury, F.** Henoch-Schonlein Purpure. Curr. Opin Rheumatol, 2001, 13: 35-40.

57. **Pillinger, M.; Stand, R.** Wegener`s Granulomatosis in a Patient Receiving Propylthiouracil for Graves`Disease. Semin-Arthritis Rheum. 1998, 28: 124.

58. **Wechsler, M.E.; Drazen, J.M.** Zafirlukast and Churf-Strauss Syndrome. J.A.M.A. 1998, 279: 1950.

59. **Harada, K.** Intravenous Gammaglobulin Treatment in Kawasaki Disease. Acta Pediatric. Jpn. 1991, 33: 805-810.

60. **Bacon, P.A.; Savage, C.; Adu, D.** Microscopic Polyarteritis Hall Medical London, 1996, 135-144.

61. **Hata, A.; Nunano, F.** Magnetic Resonance Imaging of Vascular Changes in Takayasu Arteritis Internat. Jour. Cardiol. 1995, 52: 1.

62. **Mouthon L.**: Causes and mechanisms of systemic vasculitides.
Reb. Prat. 2008 Mar. 15 – 58 (5) pag. 487-91.

63. **Weyand C.M., Goronzy J.J.:** medium and large Vessel Vasculitis
N. Engl. Med. 2003; 349:160-169.

64. **Guillvin L., Lhote F., Gayrand M. et al**: Prognostic factors in polyarteritis nodosa and Churg – Strauss syndrome. A prospective study in 342 patients. Medicine 1996; 75:17-28.

65. **Savage C. O. et al:** microscopic poliarteritis: presentatión, phatology and prognosis.
Q J M 1985; 56:467-483.

66. **Sugahara Y. Ishi M. Muta H. et al**: Warfarin Therapy for giant aneurysm prevents myocardial infarction in Kawasaki disease. Pediatr. Cardiology, Noviembre 2007, 20.

67. **Dennert R., Paasen P. et al:** cardiac involvement in Churg – Strauss Syndrome.
Arthritis and rheum. 2010; 62:627-634.

68. **Estudio WGET.** N.E.J.M. 2005;352:351-361.

69. **Estudio C.Y.C.L.O.P.S.** – Ann. Inter. Med. 2009;150:670-680.

70. **Estudio R.A.V.E.** – N.E.J.M: 2010; 363: Nº 3, 221-232.

71**. Meheregan D.R., Hall M.J. and Gibson L.E.**: urticarial vasculitis. A histopathologic and clinical review of 72 cases. J am. Acad. Dermatol. 1992;26:441-448.

72. **Turessona C., Matteson E:** Vasculitis in rheumatoid arthritis.

Current opinion in Rheumatology: 2009;21:35-40.

73. **Cieslik P. Hugcek A. Kluciuski P:** Vascilitis in sistemic lupus erythematosus.

Polskie Archiwum Medycyny. 2008;118 (1-2).

74. **Solans-Laqué R. Bosch-Gil J. A. et al:** Paraneoplastic Vasculitis in patients with solid tumors: report of 15 cases J. Rheumat 2008 Feb. 35:294-304.

75. **Teoh M. K.:** Takayasu´s arteritis with renovascular hypertentions: results of surgical treatemant. Cardiovasc. Surg. 1999;7:626-632:

76. **Ahmed M.M., Mubashir E., Hayat S. et al:** treatement of refractary temporal arteritis with adalimumab. Clin. Rheumatol. 2007;26 (8) 1353-1355.

77. **Hajj-Ali:** primary angiitis of the central nervous system: differencial diagnosis and treatement. Best Practice and Research Clinical Rheumatology 2010;24:413-426.

78. **Vidaller Palacin A., Robert Olalla J. et al.:** tratamiento de la enfermedad de Behcet.

And Med. Interna (Madrid) 2002;19:594-598.

79. **Lorenz A. M., Garlatti M. I., Romano M. S., Bollea L., Anzorena J.:**

Erythema Elevatum Diutinum. Rev. Argent. de Dermat. 2007;88:82-87.

Profesor Dr. Recaredo Ramón Valderrábano:

- Ex Profesor Titular de Patología y Clínica Médicas de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.
- Ex Director del Departamento de Clínica Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.
- Ex Director del Departamento de Clínica Médica del Hospital Angel C. Padilla de San Miguel de Tucumán.
- Miembro Titular y Ex Presidente de la Asociación de Medicina Interna de Tucumán.
- Secretario de Posgrado de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional de Tucumán.